

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR  
bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes  
Kolorektalkarzinom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 18.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	108
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	113
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	113
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	137
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	137
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	138
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	139

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Tumorausbreitung .....	19
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms .....	21
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms.....	22
Tabelle 3-4: Übersicht zu Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinomen .....	27
Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) für Deutschland .....	32
Tabelle 3-6: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland .....	32
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland in den Jahren 2014-2018 .....	34
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre .....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit einem Kolorektalkarzinom in Deutschland .....	37
Tabelle 3-11: Relativer Anteil von Sarkomen, NET und NEC an kolorektalen Karzinomen in einzelnen deutschen Bundesländern.....	38
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinom.....	40
Tabelle 3-13: Anteil an Patienten die mit einer Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie in der Erstlinie behandelt werden .....	41
Tabelle 3-14: Patienten unter Progressionsrisiko nach 12 Monaten Beobachtung für ausgewählte Studien.....	42
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.....	45
Tabelle 3-16: Anteil der Patienten in der GKV.....	46
Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation.....	47
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-23: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT.....	83
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	86
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	92
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	94
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	100
Tabelle 3-28: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	120
Tabelle 3-29: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	123
Tabelle 3-30: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® .....	126
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	138

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vereinfachte anatomische Gliederung des Dickdarms (Kolon) .....	17
Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2016-2018 (ICD-10 C18-C20) .....	23
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) in Deutschland für die Jahre 2017-2018.....	33
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AGEO	Association des Gastro-entérologues Oncologues
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	Adenomatöses Polyposis Coli
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CD8	Cluster of Differentiation 8
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIMP	CpG-Island-Methylator-Phenotyp
CpG	5'-C-Phosphat-G-3'
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CT	Computertomografie / Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4
dl	Deziliter
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EURD	European Union reference dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres Kolorektalkarzinom ohne Polyposis)
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
M	Metastase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLH1	MutL Homolog 1
mmol	Millimol

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MMR	Mismatch-Reparatur
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH2	MutS Homolog 2
MSH3	MutS Homolog 3
MSH6	MutS Homolog 6
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSI-L	Microsatellite Instability - Low (niederfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSS	Microsatellite Instability - Stable (stabile Mikrosatelliten)
N	Node (Lymphknoten)
NCI	National Cancer Institute
NEC	Neuroendocrine carcinoma (neuroendokrines Karzinom)
NET	Neuroendokriner Tumor
NGS	Next Generation Sequencing (Hochdurchsatzsequenzierung)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PMS1	PMS1 protein homolog 1
PMS2	PMS1 protein homolog 2
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
QuIP	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
RAS	Rat Sarcoma

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
R/R	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STK11	Serin/Threonin-Kinase-11
SWOG	Southwest Oncology Group
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 um fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) erweitert (1).

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (2, 3). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder mit einer dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (4).

Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten Kolorektalkarzinom und Endometrium wurde durch die Daten und Erfahrungen bei Tumoren mit MSI-H/dMMR aus den randomisierten kontrollierten Studien KEYNOTE 177 und KEYNOTE 775 gestützt. Beide Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da Pembrolizumab in der Erstlinientherapie beim Kolorektalkarzinom bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber der bisherigen Standard-of-Care Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (5).

Für die neuen Teil-Anwendungsgebiete von Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR Tumoren wurde keine übergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt, sondern für jede der fünf Tumorentitäten eine eigene zVT unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien hergeleitet. Auch wenn dieses Vorgehen formal durch die konkrete Benennung der Tumorentitäten im Anwendungsgebiet selbst (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) gerechtfertigt erscheint, ist die damit verbundene Umsetzung im Dossier und für die Nutzenbewertung selbst mit Herausforderungen verbunden. Diese Herausforderungen werden transparent in den jeweiligen Abschnitten und Modulen des vorliegenden Dossiers adressiert. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen setzt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) die Anforderungen bestmöglich um. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils

als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet.

Das vorliegende Modul 3 A bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Kolorektalkarzinoms** bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie bei Erwachsenen. Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-404 (6) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine „patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)“ (6)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

#### Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-404) zur zVT für das Teil-Anwendungsgebiet A bei **Kolorektalkarzinomen** - „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei Erwachsenen angezeigt“ - statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 10. Mai 2021 festgehalten (6).

Folgende zVT wurde vom G-BA für das Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ bestimmt:

„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil

- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)“ (6)

Der G-BA führt im Beratungsgespräch aus, dass die Therapieentscheidung für das vorliegende geplante Anwendungsgebiet unter anderem abhängig von der Art und Anzahl der Vortherapien, dem RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes des Patienten sowie der Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe und im Besonderen des Risikos der durch Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)- und Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)-Substanzen induzierten Toxizität wäre. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie würde erwartet, dass dem Studienarzt im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stünde, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglichen würde (6).

### **Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Daten der einarmigen und zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 164 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Um diesen Nachweis entsprechend den Anforderungen ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen erbringen zu können, muss auf indirekte Vergleiche gemäß Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) bzw. naive indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Dabei stellt die patientenindividuelle Therapie eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines indirekten Vergleiches gemäß MAIC bzw. eines naiven indirekten Vergleiches dar, da theoretisch alle in der zVT aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA führte die Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (6).

Deshalb wählt MSD die Komparatoren für den indirekten Vergleich gemäß MAIC bzw. den naiven indirekten Vergleich im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit Fokussierung auf die verfügbare Evidenz. Aufgrund der in Modul 4 A beschriebenen Details zur Vorgehensweise erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ gegenüber der folgenden Therapieoptionen im Rahmen der vom G-BA definierten, patientenindividuellen zVT:

- Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Substanzen für Patienten nach **einer** vorherigen systemischen Therapie,

- Trifluridin/Tipiracil für Patienten **nach mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2020-B-404, der Sekundärliteratur, den Angaben der Food and Drug Administration sowie des CHMP (1-6).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):1-10.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(1):11-9.
4. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. Stand: März 2022.
  6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### Definition/Grundlagen des Kolorektalkarzinoms

Das Kolorektalkarzinom umfasst verschiedene Lokalisationen: den rechtsseitigen bzw. aufsteigenden und den linksseitigen bzw. absteigenden Teil des Dickdarms (Kolon, internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Classification of Diseases, ICD]-10 C18), das Sigmoid (Colon sigmoideum, ICD-10 C19) und den End- bzw. Mastdarm (Rektum, ICD-10 C20) (siehe Abbildung 1). Ätiologie und Histologie der Karzinome in diesen Lokalisationen sind ähnlich (1, 2).

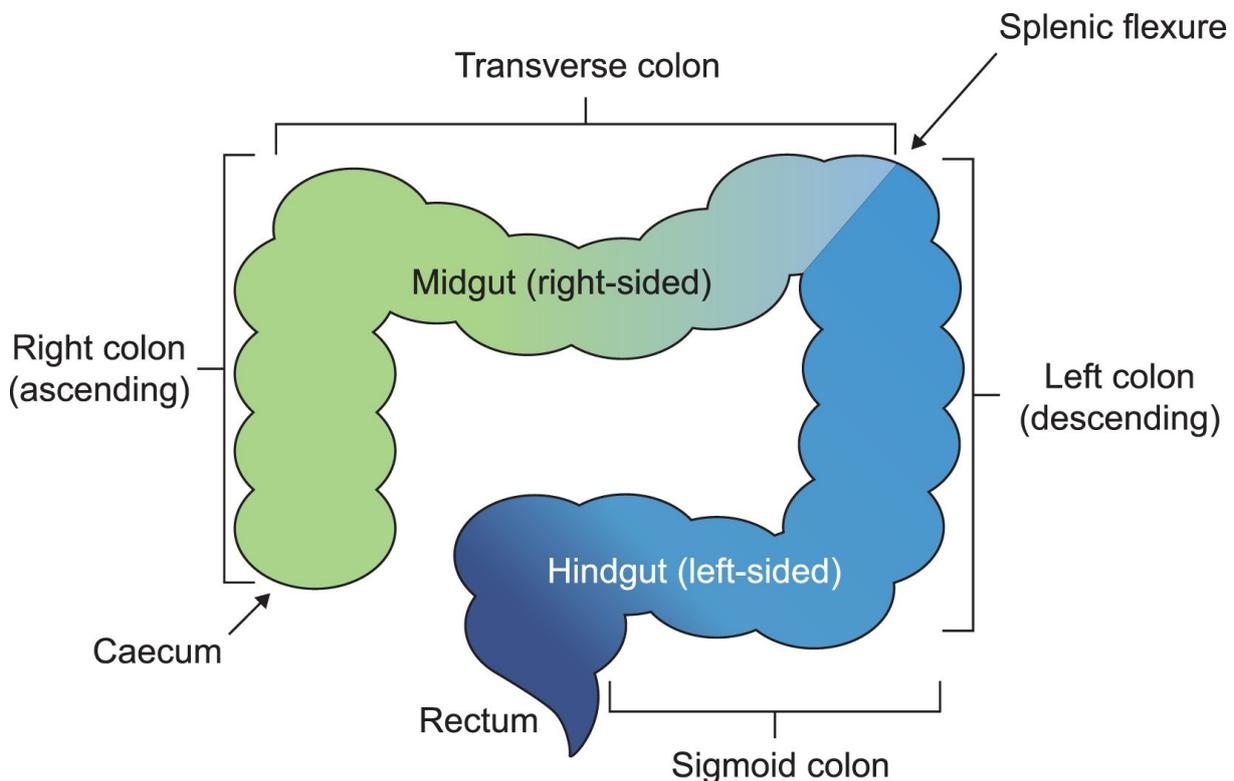


Abbildung 1: Vereinfachte anatomische Gliederung des Dickdarms (Kolon)

Quelle: (3)

Im Jahr 2018 erkrankten laut Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 60.630 Menschen an einem Kolorektalkarzinom, davon 26.710 Frauen und 33.920 Männer. Mit einem Anteil von jeweils 11,5 % bzw. 12,8 % stellte das Kolorektalkarzinom somit die zweit- bzw. dritthäufigste Krebsneuerkrankung von Frauen und Männern im Jahr 2018 dar. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 75 Jahren (Frauen) bzw. 72 Jahren (Männer) (4). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (4). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Ansonsten bestehen keine markanten geschlechts- oder altersspezifischen Besonderheiten.

Nach einem kurzfristigen Anstieg ist seit etwa 2003 ein Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungsraten zu beobachten. Außer beim aufsteigenden Kolon nimmt die Neuerkrankungsrate in allen Darmabschnitten ab. Noch deutlicher fällt bei beiden Geschlechtern mit durchschnittlich 2,5 % bis 3 % der jährliche Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten in den letzten 10 Jahren aus. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit Kolorektalkarzinom liegen für Frauen und Männer um 65 % bzw. 63 % (4). In Deutschland stellen Adenokarzinome die häufigste histologische Form des Kolorektalkarzinoms dar (1, 2).

### **Ursachen/Ätiologie/Pathogenese**

Das Kolorektalkarzinom ist biologisch heterogen. Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im adenomatösen Polyposis Coli (APC)-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg, assoziiert mit genetischer Instabilität, geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(5'-C-Phosphat-G-3' [CpG])-Methylierungen und Mikrosatelliten-Instabilität (MSI; siehe hierzu den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker“). Daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Kolons (1, 2).

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Erkrankung sind Tabakkonsum und Übergewicht. Es folgen Bewegungsmangel und eine ballaststoffarme Ernährung (4). Auch ein regelmäßiger Alkoholkonsum oder der häufige Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, oder aber eine fettreiche und/oder gemüsearme Ernährung steigern das Risiko für eine Erkrankung (1, 2, 4, 5).

Verwandte ersten Grades von betroffenen Patienten haben ein überdurchschnittlich hohes Risiko an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken (1, 2, 4). Bei einigen seltenen erblichen Erkrankungen besteht bereits in jüngeren Jahren ein sehr hohes Risiko zu erkranken (4). Hierzu gehören z. B. das hereditäre Kolorektalkarzinom ohne Polyposis (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC; auch bekannt als Lynch-Syndrom) mit Mutationen in den MSH2-, MLH1- oder PMS1-Genen, die (attenuierte) familiäre adenomatöse Polyposis mit Keimbahnmutationen im APC-Gen, das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11-Gen oder das Cowden-Syndrom mit Keimbahnmutation in den PTEN-Genen (1, 2). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) steigern in geringerem Umfang das Erkrankungsrisiko (1, 2, 4).

Zur Risikoreduktion eines Kolorektalkarzinoms können regelmäßige körperliche Aktivitäten, Gewichtsreduktion, ein Verzicht auf Tabak- und Alkoholkonsum und eine Umstellung auf eine ballaststoffreiche Ernährung mit hohem Obst- und Gemüseanteil beitragen (5).

### Klinische Symptome des Kolorektalkarzinoms

In den Frühstadien treten meist keine charakteristischen Symptome auf. Lokale Symptome infolge eines weiteren Tumorwachstums umfassen z. B. Blut im Stuhl bzw. Veränderungen in den Stuhlgewohnheiten, abdominelle Beschwerden wie Schmerzen oder Krämpfe, und den Darmverschluss (Ileus). Darüber hinaus können allgemeine Symptome einer Krebserkrankung auftreten. Diese umfassen z. B. Gewichtsabnahme, Leistungsabnahme oder Symptome einer Anämie (Blässe, geringere Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung). Weitere Symptome aufgrund von Metastasen sind Gelbsucht (Ikterus) und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Husten und Atemnot (Dyspnoe) bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, seltener Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasierung (1, 2).

### Diagnose des Kolorektalkarzinoms

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Kolorektalkarzinoms erfolgt zuerst eine klinische bzw. bildgebende Bestätigung der Verdachtsdiagnose, gefolgt von diagnostischen Verfahren zur Identifizierung der Ausbreitung des Tumors bei bestätigtem Verdacht (siehe Tabelle 3-1). Generell stellt die Koloskopie das bevorzugte Verfahren bei der Verdachtsdiagnose dar. Im Rahmen der weiteren Therapieplanung kommen unterschiedliche bildgebende Verfahren zur Identifizierung von Fernmetastasen infrage. Diese können ggf. um Labortests ergänzt werden.

Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Tumorausbreitung

Diagnostik	Verfahren	Beschreibung
Verdachtsdiagnostik	Digital-rektale Untersuchung	Die digital-rektale Untersuchung erlaubt eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion sowie der Tiefeninfiltration bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen und lässt damit eine gewisse Abschätzung des Sphinktererhaltes zu.
	Koloskopie mit Biopsie	Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die Diagnose eingesetzt werden.
	Rektoskopie oder Sigmoidoskopie mit Biopsie, bzw. virtuelle Koloskopie	Bei nicht durchführbarer Koloskopie.

<b>Diagnostik</b>	<b>Verfahren</b>	<b>Beschreibung</b>
Ausbreitungsdiagnostik	Sonografie des Abdomens	Basisuntersuchungen des präoperativen Stagings. Primär zur Klärung von Lebermetastasen.
	CT oder MRT des Abdomens	Zusätzlich empfohlen bei unklarem Befund der Sonografie des Abdomens oder des Verdachtes auf Fernmetastasen oder Infiltration von Nachbarorganen oder umgebende Strukturen.
	Röntgen-Thorax in zwei Ebenen	Basisuntersuchung des präoperativen Stagings.
	CT des Thorax	Zusätzlich empfohlen beim Verdacht auf Lungenmetastasen.
	CEA-Test	Bei etwa 30 % aller Kolorektalkarzinome ist der Tumormarker CEA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht. Insbesondere in der Tumornachsorge ist dieser Tumormarker ein zuverlässiger Hinweis auf ein Rezidiv. Zudem ist es im Falle von Lebermetastasen ein unabhängiger Prognosefaktor.
CEA: carcinoembryonales Antigen; CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie Quelle: (1, 2, 5)		

### Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Tabelle 3-2 zeigt die UICC-Stadieneinteilung in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status. Tabelle 3-3 zeigt die Kriterien der T-, N-, und M-Klassifikation.

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2 T1	N1 N2a	M0 M0
IIIB	T1-2 T2-3 T3-4a	N2b N2a N1	M0 M0 M0
IIIC	T3-4a T4a T4b	N2b N2a N1-2	M0 M0 M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (6)			

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
<b>T-Klassifikation</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria <sup>a</sup>
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
<b>N-Klassifikation</b>	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in $\geq 7$ regionären Lymphknoten
<b>M-Klassifikation</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten), ohne Peritonealmetastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen
a: Tis liegt vor, wenn Tumorzellen in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mukosae in die Submukosa feststellbar ist M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (6)	

### Krankheitsverlauf und Prognose des Kolorektalkarzinoms

Das Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose stellt den wichtigsten prädiktiven Faktor für die Prognose dar und beeinflusst maßgeblich die Therapieentscheidung (2). In Deutschland werden ca. 50 % der Kolorektalkarzinome in einem Frühstadium diagnostiziert (Stadium I-II). In den restlichen Fällen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose ein Tumor im lokal fortgeschrittenen (29 %) bzw. metastasierten Stadium (20,5 %) vor. Fortgeschrittene bzw. metastasierende Tumoren sind im Gegensatz zu Tumoren, die im Frühstadium erkannt werden, mit schlechteren Prognosen assoziiert (4). Abbildung 2 veranschaulicht dies anhand der relativen, d. h. der krankheitsspezifischen, 5-Jahres-Überlebensrate. So besitzen Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom (Stadium IV), mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von im Schnitt 16 %, die ungünstigste Prognose.

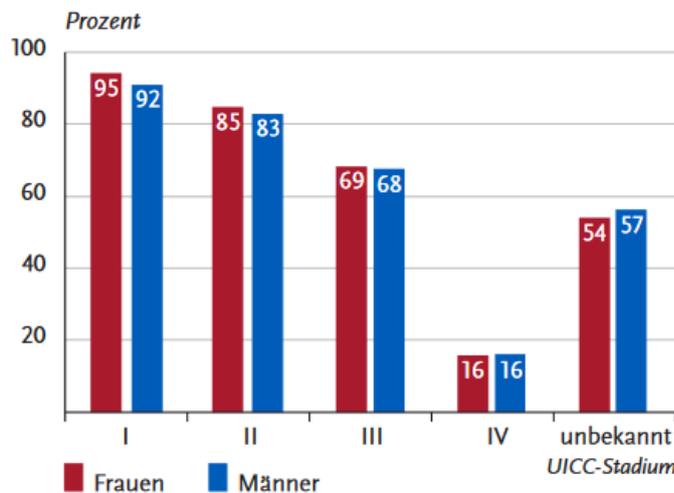


Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2016-2018 (ICD-10 C18-C20)

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (4)

Neben dem UICC-Stadium des Tumors gibt es zahlreiche biologische Faktoren, die einen Einfluss auf die Prognose haben, aber bisher nicht prädiktiv für den Einsatz spezifischer Therapiemaßnahmen waren. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom, d. h. oral der Flexura coli sinistra, haben im Stadium III-IV eine ungünstigere Prognose als Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom. Rechtsseitige Karzinome zeigen häufiger eine Hypermethylierung mit dem CpG-Insel-Methylator-Phenotyp (CIMP), Hypermutationen aufgrund von MSI (siehe hierzu auch den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker“), und Mutationen im BRAF-Gen. In den Stadien I-II sind die prognostischen Unterschiede allerdings weniger deutlich (2).

Die Therapie des Kolorektalkarzinoms richtet sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patienten in den Stadien I-III werden mit kurativer Intention behandelt, wobei die Resektion des Tumors (ggf. in Kombination mit Strahlen- oder Strahlenchemotherapie) die Hauptbehandlungsmodalität darstellt (1, 2, 5).

Die Behandlung in Stadium IV erfolgt in den meisten Fällen palliativ, kann jedoch bei Vorliegen eines synchron hepatisch metastasierten Kolorektalkarzinoms bzw. eines hepatischen Rezidivs potenziell auch mit kurativer Therapieintention erfolgen (1, 2). Für die Therapieplanung werden hauptsächlich der Allgemeinzustand des Patienten, die Resektabilität des Tumors, die Tumorbiologie sowie die Lokalisation des Primärtumors als Entscheidungskriterien herangezogen (5). Hier rücken systemische Chemotherapien in den Vordergrund, die ggf. um die Verabreichung zielgerichteter Therapien ergänzt werden, um in Abhängigkeit der Tumorbiologie die optimalste Wirksamkeit bei gleichzeitiger Verträglichkeit und dem besten Gesamtüberleben zu ermöglichen (5). Hierbei werden Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, weil aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale

therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen. Die Effektivität der Zweitlinientherapie ist gewöhnlich deutlich geringer als die der Erstlinientherapie. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie richten sowie der Tumorbiologie und dem Therapieziel (5).

### **Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker tumorübergreifend und bei Kolorektalkarzinomen**

Bereits seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass Defekte in einem Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturmechanismus, dem sogenannten Mismatch-Reparatur (MMR)-System, zum Ausbleiben des Behebens fehlerhafter DNA und damit zu genetischer Instabilität in Zellen führen können (7). Das MMR-System basiert auf dem Zusammenspiel von verschiedenen Genen und deren Proteinprodukten. MMR-Proteine in eukaryotischen Zellen bestehen aus drei MutS-Homologen (MSH2, MSH3 und MSH6) und drei MutL-Homologen (MLH1, PMS1 und PMS2), wobei MSH6, MSH2, MLH1 und PMS2 die entscheidenden Aufgaben zukommen (8). Kommt es aufgrund von Mutationen in diesen Genen zum Ausfall des Reparatursystems, spricht man von einer dMMR (9).

Die dMMR kann sowohl im Rahmen von Keimbahnmutationen in einem der MMR-Gene (HNPCC bzw. Lynch-Syndrom), als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing (methylierungsbedingter Funktionsausfall) entstehen. Die Folge ist die Anhäufung von Mutationen aufgrund von Replikationsfehlern, die mit genetischer Instabilität der Zellen einhergehen kann (8, 10).

DNA-Mikrosatelliten sind besonders anfällig für Mutationen, die durch die dMMR bedingt sind. Bei DNA-Mikrosatelliten handelt es sich um einfach-repetitive DNA-Sequenzen, bestehend aus ein bis sechs Nukleotiden. Diese werden 10- bis 100-fach wiederholt, vor allem in kurzen Mono- und Dinukleotidabfolgen (8, 11, 12). Kommt es durch die dMMR zur Entstehung von Insertions- oder Deletionsmutationen innerhalb der DNA-Sequenz von Mikrosatelliten, spricht man von einer MSI. Der Funktionsverlust bereits eines der MMR-Proteine führt zu einer MSI. Solch eine MSI kann die Zellen zur weiteren Entartung prädisponieren. Je nach Anzahl der längenveränderten Mikrosatelliten-Loci wird zwischen einer hochfrequenten MSI (MSI-H), einer niederfrequenten MSI (Microsatellite Instability - Low, MSI-L) oder stabilen Mikrosatelliten (Microsatellite Instability - Stable, MSS) unterschieden, wobei MSI-L und MSS beispielsweise beim Kolorektalkarzinom gleichzusetzen sind (98 % Konkordanz) (7, 8, 13, 14).

Längenveränderte, instabile Mikrosatelliten, die sich in proteinkodierenden DNA-Regionen befinden, führen bei der Proteinbiosynthese zu Verschiebungen des Leserasters (Frameshift). Infolgedessen werden „veränderte“ Proteine (sogenannte Neoantigene) produziert. Die MSI-H bedingt eine erhöhte Immunogenität des Tumors. Diese ist gekennzeichnet durch eine hohe Last an Neoepitopen, ein hohes Aufkommen von CD8<sup>+</sup> zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Signalwegen (z. B. Cytotoxic

T-lymphocyte-associated Protein-4 [CTLA-4], Programmed Cell Death 1 [PD-1]/Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]) (15-21).

Das Phänomen MSI-H/dMMR begründet in vielen Tumoren einen eigenen Karzinogeneseweg und ist ein sehr wichtiger Biomarker für die mit dem Lynch-Syndrom assoziierte erbliche Krebsdisposition (22).

### ***MSI-H/dMMR als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren***

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Nachweis einer MSI wurden bereits im Jahr 2015 publiziert (20, 23). Durch die Studie KEYNOTE 177 konnte die MSI-H/dMMR als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt werden (24). In dieser randomisierten kontrollierten Studie zeigte Pembrolizumab gegenüber einer Standardbehandlung (Chemotherapie) klinisch relevante Vorteile in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H/dMMR (25). In der entsprechenden frühen Nutzenbewertung wurde ein Zusatznutzen für Pembrolizumab durch den G-BA beschieden.

Die Zulassung und Möglichkeit der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H/dMMR wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab von den stellungnehmenden medizinischen Fachgesellschaften als Durchbruch bezeichnet, da in unselektierten Patientenkollektiven bisher keine signifikanten Vorteile für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren gezeigt werden konnten (26).

### **Testung auf dMMR und MSI-H**

In Deutschland werden derzeit drei unterschiedliche Testmethoden zum Nachweis einer MSI-H eingesetzt: Immunhistochemie (IHC), Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) und Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) (8). Als Mittel der Wahl gilt der indirekte Nachweis mittels IHC. Eine direkte MSI-Analyse mittels PCR wird durchgeführt, wenn der IHC-Befund nicht eindeutig sein sollte. Bei einer Diskordanz zwischen IHC und PCR kann eine NGS herangezogen werden (8, 27). Grundsätzlich weisen die IHC- und die PCR-Analyse/Ergebnisse eine sehr hohe Konkordanz auf (ca. 98 % beim Kolorektalkarzinom, ca. 96 % beim Magenkarzinom und ca. 94 % beim Endometriumkarzinom). Bisherige Ergebnisse sprechen auch bei extrakolischen Tumoren für ein primäres Screening mittels IHC. Entsprechende Empfehlungen seitens der deutschen Pathologie liegen bereits für das Kolorektalkarzinom sowie das Endometriumkarzinom vor. Empfehlungen für die weiteren von der Zulassung abgedeckten Indikationen sind derzeit in Vorbereitung (8, 28-30).

Bei der IHC handelt es sich um eine indirekte Testmethode zum Nachweis der dMMR mit sehr hoher Spezifität (95 %) und Sensitivität (100 %). Als Surrogat einer MSI-H wird der zugrunde liegende Funktionsverlust in einem der wesentlichen MMR-Proteine (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) in den Tumorzellkernen nachgewiesen. In einem ersten Untersuchungsschritt wird die Expression eines 2er-IHC-Markerpanel (bevorzugt PMS2 und MSH6) untersucht. Im Fall eines

Expressionsverlusts wird auf MSH2 bzw. MLH1 getestet, die jeweils mit MSH6 bzw. PMS2 Heterodimere bilden (8).

Mithilfe der PCR kann eine MSI direkt anhand geeigneter Mikrosatellitenmarker (Gen-Loci) über Längenveränderungen nachgewiesen werden. Der Mikrosatellitenstatus des Tumors wird bestimmt, indem die Länge von Wiederholungen an Mikrosatellitenloci im Tumor gegenüber Keimbahn-DNA im gesunden Gewebe (z. B. Mukosa) des Patienten verglichen wird. Aktuell stellen das validierte und standardisierte National Cancer Institute (NCI)-Bethesda-Panel (bestehend aus den Mikrosatellitenmarkern BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 und D17S250 als Referenzpanel) und ein weiteres MSI-System (das BAT25, BAT26, NR21, NR24 und MONO27 als MSI-Marker sowie Penta-C und Penta-D als Marker zur Probenunterscheidung enthält), die am häufigsten verwendeten Systeme dar. Der Schwellenwert für eine MSI-H liegt bei zwei instabilen Markern, für eine MSI-L bei einem instabilen Marker. Bei jeglichem Fehlen einer Instabilität wird der Tumor als MSS klassifiziert. Im Falle eines MSI-L-Befundes können zur vollständigen Absicherung noch zusätzliche Marker als alternative Loci unter Verwendung derselben Schwellenwerte untersucht werden (8, 11).

In Deutschland sind derzeit gut 70 pathologische Zentren für die IHC-Testung und gut 40 Zentren für die PCR-Testung durch die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QUIP) GmbH zertifiziert. Diese sind unter <http://www.quip.eu> öffentlich einsehbar. Die Ergebnisse eines weiteren Ringversuchs zur Testung auf Mikrosatelliteninstabilität (IHC und PCR) im Kolorektal- und Endometriumkarzinom werden derzeit ausgewertet. Entsprechende qualitätssichernde Maßnahmen für die weiteren von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckten Tumore sind derzeit in Planung.

Als weitere direkte MSI-Analyse steht zudem die Testung mittels NGS zur Verfügung. Diese wird bislang jedoch nur in spezialisierten Zentren angewendet und ist noch nicht in gleichem Maße standardisiert und qualitätsgesichert durchführbar wie die IHC und PCR (8). Die Zahl der untersuchten Mikrosatellitenloci reicht von wenigen einzelnen Markern bis zu mehreren Tausend. Die Detektion instabiler Mikrosatellitenloci beruht auf der Quantifizierung der als unterschiedlich lang detektierten (sequenzierten) Wiederholungssequenzen („Repeats“) und einer statistischen Auswertung, meist im Vergleich mit einer Normalkontrolle, die entweder experimentell mitgeführt oder als bestehender Datensatz eingesetzt wird (8).

Vor allem seit den jüngsten Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR Tumore ist die Bedeutung für die Testung auf MSI-H/dMMR in der Routinediagnostik in Deutschland erheblich gewachsen (29). Aufgrund der Unterschiede in der medizinischen Versorgung, dem Zugang zu neuen Arzneimitteln und der Erstattung von Arzneimitteln und der damit verbundenen Diagnostik ist davon auszugehen, dass die in Deutschland bereits etablierten Strukturen zur Routinediagnostik eine Vorreiterrolle weltweit einnehmen. Allgemein sind publizierte Daten zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR aus verschiedenen Ländern und mittels verschiedener Methoden erhoben schwer untereinander zu vergleichen.

### Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder einer dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (31-33).

Bis zu den jüngsten Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR Tumore wurden Patienten mit Standardbehandlungen – meist Chemotherapien – behandelt und bis zu diesem Zeitpunkt kaum in der Routinediagnostik auf MSI-H/dMMR getestet. Deshalb sind die Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien aus der klinischen Praxis sehr begrenzt.

In Tabelle 3-4 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus acht Studien aus dem Real-World Setting bei Patienten mit MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinomen zusammengefasst. Pembrolizumab ist mittlerweile in nahezu 40 Ländern inklusive der Schweiz und den USA für solide Tumore mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen. Daher umfasst die Übersicht in Tabelle 3-4 sowohl Studien, in denen verschiedene Therapieregime im Rahmen der jeweiligen Standardbehandlung gegeben wurden, als auch Studien mit Checkpoint-Inhibitoren.

Tabelle 3-4: Übersicht zu Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinomen

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	Therapie <sup>a</sup>	Gesamtüberleben im Median
Tougeron et al., AGEO (34)	Retrospektiv multizentrisch	342	Standardbehandlung	Erstlinienbehandlung: 26,3 Monate (95 %-KI: 21,5; 35,2) Zweitlinienbehandlung: 21,6 Monate (95 %-KI: 14,2, 25,3) Drittlinienbehandlung: 13,7 Monate (95 %-KI: 8,6; 20,8)
Roset et al. (35), Cohen et al. (36)	Retrospektiv	36	Standardbehandlung	Ab der Drittlinienbehandlung: 9,0 Monate (95 %-KI: 4,0; 14,1) Auswertung, wenn die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren in den Folgelinien zensiert wird: 4,1 Monate (95 %-KI: 4,0; 9,0)
Chong et al. (37)	Retrospektiv	62	Nicht bekannt	9,5 Monate (95 %-KI: 2,1; 16,8) Patienten mit Chemotherapie (n = unbekannt): 16,3 Monate (95 %-KI: 0,0; 33,0)

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	Therapie <sup>a</sup>	Gesamtüberleben im Median
Shulman et al. (38)	Auswertung von Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie	106	Standardbehandlung	Erstlinienbehandlung: 19,2 Monate (95 %-KI: nicht angegeben)
Wensik et al. (39)	Retrospektiv, Registerdaten	155	Standardbehandlung	16,0 Monate (95 %-KI: 13,0; 22,1)
Snow et al. (40)	Auswertung aus der Flatiron Datenbank (USA)	129 insgesamt (36 mit Kolorektalkarzinomen)	Pembrolizumab <sup>b</sup>	Alle Patienten: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 62,7 % (95 %-KI: 53,3; 73,7); Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 71,8 % (95 %-KI: 55,0; 93,7)
Pietrantonio et al. (41)	Retrospektiv, multizentrisch	27 insgesamt (18 Kolorektalkarzinom, 5 Magenkarzinom, 1 biliäres Karzinom, 1 Pankreaskarzinom, 1 Dünndarmkarzinom, 1 Endometriumkarzinom)	Anti-PD-1/PD-L1-basierte Therapie	Median nicht berichtet, Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 18 ausgewertet für alle Patienten: 50,8 % (95 %-KI: 32,7; 78,8)
Lago et al. (42)	Retrospektiv, multizentrisch	41 insgesamt (25 Kolorektalkarzinom; 2 Dünndarmkarzinom; 15 andere Karzinome)	Anti-PD-1/PD-L1-basierte Therapie	Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht; Patienten mit anderen Karzinomen: 20,2 Monate (95 %-KI: 8,6; 31,8)

a: Die Studien waren nicht-interventionell und die Selektion der Patienten erfolgte anhand ihrer Diagnose und des MSI-H/dMMR Status. Standardbehandlungen können systemische antineoplastische Therapien in Kombination mit zielgerichteten Therapien sein

b: Pembrolizumab ist seit 2017 in den USA tumorübergreifend für solide Tumore mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen

AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

## Zielpopulation

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder einer dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses

Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (31-33). Im Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ ist eine MSI-H in ca. 8,5-16,5 % der Fälle – Stadiumübergreifend – in Deutschland nachweisbar (31-33). Bei verschiedenen Krebsentitäten allerdings ist der Anteil an Patienten mit MSI-H in fortgeschrittenen Stadien geringer (23, 43). Beim metastasierenden Kolorektalkarzinom liegt der Anteil an Patienten mit MSI-H bei nur 6,3-9,7 % (31-33, 44). Siehe dazu auch Abschnitt 3.2.4 bzw. Tabelle 3-15.

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im Teil-Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Kolorektalkarzinom** mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie (45). Somit besteht für diese Patienten keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt (46).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die umfangreiche Sequenzierung des Genoms verschiedener Tumorentitäten hat in den vergangenen Jahren die Identifikation neuartiger Biomarker mit potenziell klinischem und therapeutischem Nutzen ermöglicht, so z. B. die MSI-H bzw. dMMR (47), die sich in bestimmten Indikationen als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt haben. Aus diesem Grund ziehen die behandelnden Onkologen eine Testung auf MSI-H bzw. dMMR zum Diagnosezeitpunkt häufiger in Erwägung. Das zunehmende Interesse an der Prävalenz von MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren hat zur Anlegung breiter Sequenzierungsstudien geführt, so auch in Deutschland. Mit einem tumorübergreifenden Anteil von 4,6-17,5 % in Deutschland stellt die MSI-H bzw. dMMR ein eher seltenes genomisches Ereignis dar, wobei das Vorkommen in Abhängigkeit von der Tumorentität variiert (31-33). Unabhängig von der Lokalisation der Erkrankung liegen diesen Tumoren der gleiche Entstehungsprozess und eine erhöhte Immunigenität zugrunde (15-21). Zum Teil wird auch tumorübergreifend von einer Resistenz gegenüber konventionellen 5-Fluorouracil (5-FU)-basierten Chemotherapien berichtet (8). Dazu passen präklinische Daten, die für die chemosensitive Wirkung von 5-FU auf eine notwendige Erkennung eines 5-Fluoro-2'-Desoxyuridin-5'-Triphosphat-Einbaus in die DNA der Tumorzelle durch ein intaktes MMR-System deuten (48). Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten

dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

Im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ erfolgt die Behandlung ab der Zweitlinientherapie individualisiert (1, 2). Gemäß S3-Leitlinie sollte sich die Wahl einer Zweitlinientherapie im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie richten, wobei für gewöhnlich von einer deutlich geringeren Effektivität als in der Erstlinie ausgegangen wird (5). In der Zweitlinie erhalten die Patienten häufig eine Kombination aus einem Fluoropyrimidin und Irinotecan oder Oxaliplatin, ggf. ergänzt um die Gabe monoklonaler Antikörper (z. B. VEGF- oder EGFR-gerichtet). Ab der Drittlinie rücken Monotherapien und die zugelassene Kombination Trifluridin/Tipiracil in den Vordergrund (1, 2). Darüber hinaus liegen nun neue Therapieoptionen vor, die bereits Einzug in die Leitlinien gefunden haben. So wird z. B. nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie die Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab für Patienten mit einer MSI-H/dMMR empfohlen (2).

Trotz einer breiten Auswahl an verschiedenen Therapieschemata ist die Prognose der Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird für Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV allgemein mit 16 % beziffert (4). Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 6,3-9,7 % (31-33, 44) einen äußerst kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom dar, für die bis vor kurzem noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch für sie zugelassen waren.

Tumore mit einer MSI-H bzw. dMMR charakterisieren sich durch ihre vergleichbar hohe Immunogenität, d. h. durch ein erhöhtes Aufkommen von CD8<sup>+</sup> zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Signalwegen wie dem PD-1/PD-L1-Signalweg, was auf die Synthese von Neoantigenen zurückzuführen ist (15-21). Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab erweisen sich in solchen Fällen tumorübergreifend als besonders wirksam. Dies verdeutlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien KENOTE 158 und KEYNOTE 164. Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte in beiden Studien in über einem Drittel der Patienten zu einem Ansprechen in diesem späten Stadium der Tumorerkrankung (21, 49). In der Studie KEYNOTE 158 konnten über drei Viertel der Responder das Ansprechen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten halten (21), während in der Studie KEYNOTE 164 ca. 95 % der Responder das Ansprechen über mindestens 12 Monate halten konnten (49). In beiden Studien wurde die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht. Darüber hinaus wurden keine neuen Sicherheitssignale dokumentiert, die über das bekannte Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab hinausgehen (21, 49).

Neben der Behandlung mit Pembrolizumab liegt für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet „**Kolorektalkarzinom**“ seit dem Jahr 2021 auch eine Zulassung für die Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie vor (50). Grundlage für die Zulassung stellte die Studie CA209142 dar, eine Phase-II-Multikohortenstudie (51).

Darüber hinaus liegt seit dem Jahr 2021 eine Zulassung für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR vor. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 führte die Behandlung mit Pembrolizumab zu einer beträchtlichen Verbesserung der Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Chemotherapie nach dem FOLFIRI- oder FOLFOX-Schema ± Bevacizumab oder Cetuximab (25). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab sind somit hinreichend für die Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H bzw. dMMR untersucht worden. Die unabhängig von der Therapielinie gebotenen Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab verdeutlichen den Stellenwert der Immuntherapie in der Behandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR.

Im Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ erweitert Pembrolizumab das Spektrum an verfügbaren Behandlungsoptionen um eine verträgliche Immuntherapie, die bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zum Einsatz kommt und die im Vergleich zu Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen in der Zweitlinie, bzw. im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ab der Drittlinie, zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt (siehe auch Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das Kolorektalkarzinom umfasst drei Lokalisationen bzw. Tumorentitäten: das Kolon (ICD-10 C18), das Sigmoid (ICD-10 C19) und das Rektum (ICD-10 C20). Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich daher auf kolorektale Tumore in der Gesamtheit (ICD-10 C18-C20). Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen kolorektaler Tumore ist in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 zusammengefasst. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (52). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (4).

Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) für Deutschland

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	27.103	33.151	26.712	33.916
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	64,7	81,3	63,6	82,9
Altersstandardisierte Erkrankungsrate <sup>a, b</sup>	33,6	51,5	32,7	52,1
Medianes Erkrankungsalter	75	72	75	72
Sterbefälle	10.878	12.873	11.008	13.240
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	26,0	31,6	26,2	32,4
Altersstandardisierte Sterberate <sup>a, b</sup>	11,3	18,8	11,3	18,9
5-Jahres-Prävalenz	90.182	109.968	89.725	109.791
Rohe Prävalenzrate <sup>a</sup>	215,0	269,2	213,4	268,0
a: Je 100.000 Einwohner				
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)				
Quelle: (4, 52)				

Tabelle 3-6: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>a, b</sup>	54 (53–58)	52 (49–52)	40 (39–44)	36 (34–37)
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>b</sup>	65 (64–70)	63 (60–65)	62 (61–69)	57 (54–58)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben				
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)				
Quelle: (4)				

Beim Auftreten von kolorektalen Tumoren zeigen sich keine markanten geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (siehe Abbildung 3) (4).

**Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18–C20, Deutschland 2017–2018**  
je 100.000

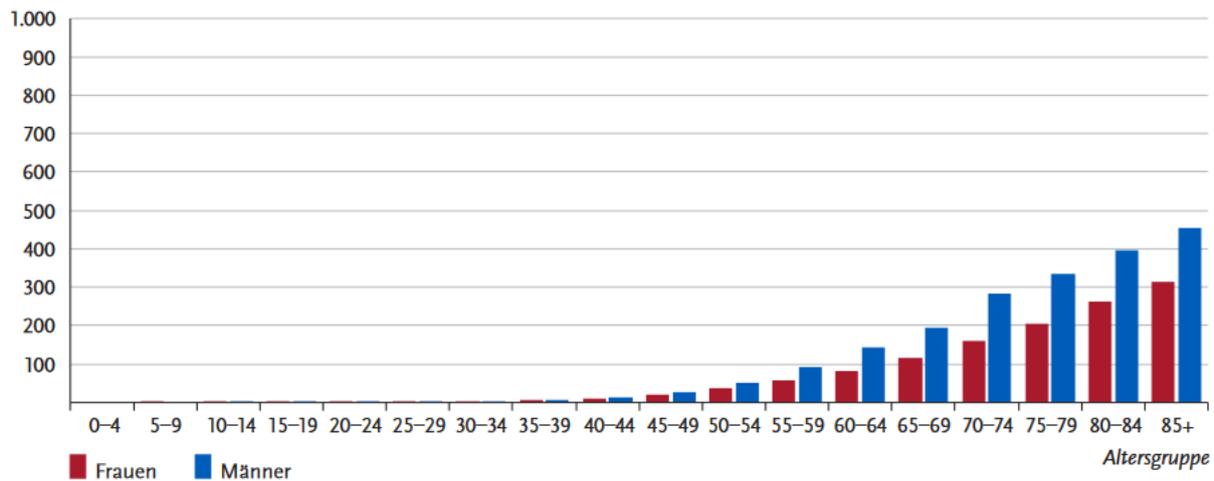


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für kolorektale Tumore (ICD-10 C18-C20) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (4)

### Inzidenz - Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 erkrankten 60.628 Personen an einem Kolorektalkarzinom (Frauen: 26.712; Männer: 33.916; siehe Tabelle 3-5). Für das Jahr 2022 prognostizierte das RKI ca. 58.100 Neuerkrankungen (Frauen: 25.000; Männer: 33.100) (4).

### Prävalenz - Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Kolorektalkarzinom in Deutschland bei 199.516 (Frauen: 89.725; Männer: 109.791; siehe Tabelle 3-5) (4).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2027 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz kolorektaler Tumore der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) in Deutschland in den Jahren 2014-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2014	weiblich	27.282	66,1	91.954	222,3
	männlich	33.139	83,5	114.221	286,7
2015	weiblich	26.751	64,4	90.929	218,3
	männlich	32.952	82,0	112.715	278,2
2016	weiblich	26.393	63,2	89.999	215,2
	männlich	32.625	80,3	110.837	272,3
2017	weiblich	27.103	64,7	90.182	215,0
	männlich	33.151	81,3	109.968	269,2
2018	weiblich	26.712	63,6	89.725	213,4
	männlich	33.916	82,9	109.791	268,0
Quelle: (52)					

### Veränderung der Inzidenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2014-2018) kam es sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zu einem relativ konstanten Verlauf der Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-7).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit davon ausgegangen, dass der Mittelwert der letzten fünf verfügbaren Jahre als konstant in den Folgejahren angenommen werden kann. Da für die Jahre 2019-2022 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2027 auf den Daten für die Jahre 2014-2018. Für Frauen ergibt sich somit eine rohe Rate der Inzidenz von 64,6, für Männer von 82,0.

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der gemittelten rohen Inzidenzraten der Jahre 2014-2018 und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 61.077 Neuerkrankungen (Frauen: 27.236; Männer: 33.841; siehe Tabelle 3-8).

### Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2014-2018) kam es sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zu einer leichten Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-7).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der

5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2014-2018 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2027 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen:  $y = -2,11x + 223,17$ ;  $R^2 = 0,8931$

Rohe Prävalenzrate für Männer:  $y = -4,64x + 288,8$ ;  $R^2 = 0,9085$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 185.495 (Frauen: 85.459; Männer: 100.036; siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18-C20) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 <sup>a</sup> )	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	weiblich	42.292	27.236	64,4	85.459	202,1
	männlich	41.269	33.841	82,0	100.036	242,4
2023	weiblich	42.308	27.246	64,4	84.599	200,0
	männlich	41.299	33.865	82,0	98.193	237,8
2024	weiblich	42.305	27.244	64,4	83.700	197,9
	männlich	41.310	33.874	82,0	96.302	233,12
2025	weiblich	42.283	27.230	64,4	82.765	195,7
	männlich	41.301	33.867	82,0	94.365	228,48
2026	weiblich	42.241	27.203	64,4	81.791	193,6
	männlich	41.272	33.843	82,0	92.383	223,84
2027	weiblich	42.192	27.172	64,4	80.806	191,5
	männlich	41.236	33.814	82,0	90.389	219,2

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/ Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000  
Quelle: (53, 54)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen

kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	659-1.668	580-1.468 <sup>a</sup>
a: Davon 285-720 Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie und 295-748 Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 4.

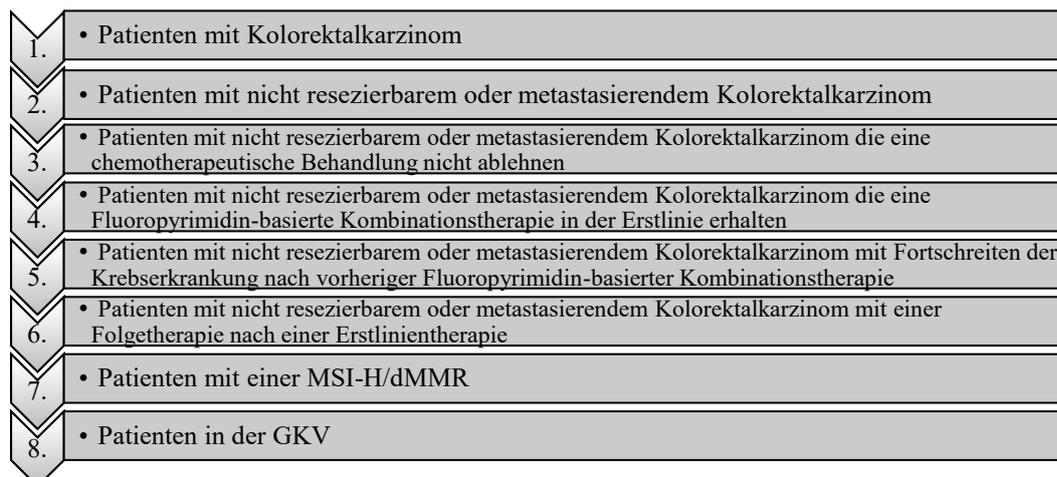


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

### Schritt 1: Patienten mit Kolorektalkarzinom

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 wird die eigens prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2022 herangezogen. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl an 185.496 Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit einem Kolorektalkarzinom in Deutschland

	5-Jahres-Prävalenz 2022 <sup>a</sup>		
	Männer	Frauen	Gesamt
Fallzahl	100.036	85.459	<b>185.496</b>
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung (siehe Abschnitt 3.2.3)			
Quelle: (54)			

Ausgehend von der für das Jahr 2022 eigens prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz werden Patienten abgezogen, deren Tumore nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab fallen, obwohl sie aufgrund der Meldemodalitäten und deren Diagnose zum Teil in den einzelnen Bundesländern dem Kolorektalkarzinom zugeordnet werden. Hierzu gehören Sarkome, neuroendokrine Tumore (NET) und neuroendokrine Karzinome (Neuroendocrine Carcinoma, NEC). Spezifische Daten zur Verteilung dieser Tumore liefern die Krebsregister der Bundesländer. Somit liegen repräsentative Daten für den deutschen Versorgungskontext vor. Da den Krebsregistern der Länder Bayern, Berlin, Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Thüringen nur Daten für die Gruppierung ICD-10 C18-C21 vorliegen, werden diese nicht in der Herleitung berücksichtigt, da eine Überschätzung der Patientenzahlen durch Berücksichtigung der Analkarzinome (ICD-10 C21) hieraus resultieren würde. Analkarzinome stellen eine separate Tumorentität dar und werden nicht zu den kolorektalen Karzinomen

gezählt. Unter den verbleibenden Krebsregistern lagen für die Bundesländer Baden-Württemberg, Hessen und Rheinland-Pfalz verwertbare Daten vor (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Relativer Anteil von Sarkomen, NET und NEC an kolorektalen Karzinomen in einzelnen deutschen Bundesländern

Bundesland	Angabe	Männer		Frauen		Gesamt	
		n	%	n	%	N	%
Baden-Württemberg <sup>a</sup>	NEC	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	227	3,0
Hessen	NET	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	69	1,9
Rheinland-Pfalz	Sarkome	1	0,1	0	0,0	1	0,03

a: Durchschnittsangabe für die Diagnosejahre 2016-2019  
k. A.: keine Angabe; NEC: neuroendokrines Karzinom; NET: neuroendokriner Tumor  
Quelle: (55-57)

Unter Berücksichtigung eines relativen Anteils von 0,03 % für Sarkome, 1,9 % für NET bzw. 3 % für NEC ergibt sich bei Anwendung auf die prävalenten Fälle in 2022 eine Anzahl an 9.151 Patienten mit einer im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegenden Diagnose, die jedoch nicht dem Kolorektalkarzinom und dessen Behandlungsempfehlungen zuzuordnen sind.

Insgesamt ergeben sich 176.345 Patienten, die aufgrund ihrer Diagnose für eine Behandlung mit Pembrolizumab prinzipiell infrage kommen.

## Schritt 2: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom

In Schritt 2 wird unter den verbleibenden Patienten aus Schritt 1 die Anzahl an Patienten ermittelt, die ein nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom aufweisen. Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die palliative Behandlung von Patienten mit einem Kolorektalkarzinom. Eine Resektion ist in solchen Fällen nicht vorgesehen und wird auch nicht von den Leitlinien standardmäßig empfohlen (1, 2, 5). Auch der G-BA äußert sich in der Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-404 hinsichtlich des Patientenkollektivs und geht davon aus, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt (46). Insofern ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom das Kriterium der Nichtresezierbarkeit bereits erfüllt, sodass in der weiteren Herleitung formal nur Patienten mit einem Tumor im Stadium IV gemäß UICC-Klassifikation herangezogen werden. Dieses Stadium kennzeichnet das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1-Status) (6).

Zu dieser Gruppe gehören Patienten, bei denen ein Tumor im Stadium IV neu diagnostiziert wird. Laut dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ traf dies in den Diagnosejahren 2017-2018 auf 20 % aller Frauen und 21 % aller Männer mit einem neudiagnostizierten Kolorektalkarzinom zu (4). Da die geschlechtsspezifischen Raten untereinander stark ähneln, wird ein Mittelwert von 20,5 % als Annäherung für die Berechnung dieser Patientengruppe herangezogen. Bezogen auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl

ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 36.151 Patienten mit einer Neudiagnose im Stadium IV (siehe Tabelle 3-12).

Unter den restlichen prävalenten Patienten, d. h. jenen, die nicht im Stadium IV eine Neudiagnose erhalten, sind auch jene Patienten zu berücksichtigen, deren Erkrankung aus einem früheren Stadium in das M1-Stadium im Betrachtungsjahr 2022 fortschreitet. Umfassende Daten zum Krankheitsprogress kolorektaler Karzinome in den Diagnosejahren 1998-2020 liefert das Tumorregister München. Dieses wird von 96 Krankenhäusern bzw. etwa 392 Abteilungen und einigen 100 niedergelassenen Ärzten mit Daten versorgt. Zu den kooperierenden Einrichtungen zählen unter anderem 23 Gesundheitsämter und 536 Einwohnermeldeämter. Mit einem Einzugsgebiet das 4,92 Millionen Bundesbürger umfasst, sind die Daten des Tumorregisters München als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen. Das Tumorregister München liefert Auswertungen zur Zeit bis zum ersten Progressionsereignis in Abhängigkeit der Beobachtungsdauer in Jahren und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein spezifisches Progressionsereignis in einem bestimmten Beobachtungszeitraum eintreten wird. Ausgehend von einer 5-Jahres-Prävalenz in Schritt 1 wird die Progressionswahrscheinlichkeit für eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren berücksichtigt. Demnach tritt in 16,6 % der Krankheitsfälle das Progressionsereignis „Metastase“ innerhalb von 5 Jahren ein. Dieser Wert wird als Untergrenze herangezogen. Als Obergrenze wird zusätzlich noch die nicht spezifizierte Progressionsform berücksichtigt, die innerhalb von 5 Jahren bei 6,5 % liegt. Für die Obergrenze ergibt sich somit ein Wert von 23,1 % (58). Zieht man von den Patienten in Schritt 1 jene Patienten mit Neudiagnose im Stadium IV ab, und wendet auf die verbleibenden Patienten eine Progressionsrate von 16,6-23,1 % an, ergeben sich 23.272-32.385 Patienten, deren Erkrankung im Jahr 2022 von einem früheren Krankheitsstadium in das Stadium IV fortschreiten wird (siehe Tabelle 3-12).

Summiert man beide Teilpopulation auf, ist insgesamt von 59.423-68.536 Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinom im Jahr 2022 auszugehen. Ein Teil dieser Patienten hat allerdings weiterhin einen Anspruch auf eine kurative Therapie. Gemäß Leitlinie besteht nämlich in Stadium IV der Erkrankung für bis zu 25 % aller Patienten ein kuratives Therapiepotenzial, so z. B. bei Patienten mit mit synchron hepatisch metastasierten Kolorektalkarzinomen, einem hepatischem Rezidiv oder isolierter pulmonaler Metastasierung (1, 2). Im Umkehrschluss erhalten ca. 75 % aller Patienten eine palliative Therapie. Somit ist von insgesamt 44.567-51.402 Patienten mit einem metastasierendem Kolorektalkarzinom auszugehen die eine palliative Therapie erhalten, und die somit folgerecht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst werden (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinom

Patientengruppe	Anteil	Gesamt
Patienten mit einem Kolorektalkarzinom des Stadiums IV bei Diagnose	20,5 %	36.151 <sup>a</sup>
Patienten deren Erkrankung von einem früheren Krankheitsstadium in Stadium IV fortschreitet	16,6-23,1 % <sup>b</sup>	23.272-32.385 <sup>a</sup>
Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom	-	59.423-68.536 <sup>a</sup>
Patienten die eine palliative Therapie erhalten	75 %	44.567-51.402 <sup>a</sup>
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen		
b: Dieser Anteil wird auf jene Patienten aus Schritt 1 angewendet, die nicht in Stadium IV neu diagnostiziert werden		
Quelle: (1, 2, 4, 58)		

### Schritt 3: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom die eine chemotherapeutische Behandlung nicht ablehnen

Es ist davon auszugehen, dass ein Anteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Antitumorthherapie verweigern wird. Dieser Anteil kann konservativ auf 3 % geschätzt werden (59, 60). Der Anteil an Patienten der eine Therapie in Anspruch nimmt kann im Umkehrschluss mit 97 % beziffert werden. Dies entspricht insgesamt 43.230-49.860 Patienten.

### Schritt 4: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom die eine Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie in der Erstlinie erhalten

Für die Bestimmung des Anteils an Patienten die in der Erstlinienbehandlung eine Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie erhalten wird eine Auswertung des deutschen Tumorregisters „Kolorektales Karzinom“ (TKK III) herangezogen, welches im Zeitraum März 2013 bis Dezember 2018 2.000 Patienten zu Beginn ihrer palliativen Erstlinientherapie einschloss. Die in diesem Zeitraum gesammelten Daten zur medikamentösen Behandlung wurden seitens niedergelassener Onkologen erfasst (61). Die Auswertungen spiegeln somit den deutschen Versorgungskontext wider. Insgesamt wurden 86,1 % der Patienten mit einer Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie in der Erstlinie behandelt (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anteil an Patienten die mit einer Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie in der Erstlinie behandelt werden

Therapie	Anzahl an Patienten	Anteil
FOLFIRI + Bevacizumab	383	19,2 %
FOLFOX + Bevacizumab	317	15,9 %
FOLFOX	232	11,6 %
FOLFIRI + Cetuximab	168	8,4 %
FOLFIRI + Panitumumab	128	6,4 %
FOLFIRI	124	6,2 %
FOLFOX + Cetuximab	73	3,7 %
FOLFIRI + Panitumumab	67	3,4 %
FOLFOXIRI + Bevacizumab	53	2,7 %
CAPOX + Bevacizumab	24	1,2 %
5-FU + Bevacizumab	80	4,0 %
Capecitabin + Bevacizumab	56	2,8 %
5-FU + Cetuximab	12	0,6 %
5-FU + Panitumumab	5	0,3 %
<b>Gesamt</b>	<b>1.722</b>	<b>86,1 %</b>
Quelle: (61)		
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan		

Insgesamt ergeben sich somit 37.221-42.929 Patienten, die mit einer Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie in der Erstlinie behandelt werden.

### **Schritt 5: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie**

Für die Berechnung des Anteils an Patienten, deren Krebserkrankung im metastasierendem Stadium nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie fortschreitet, werden Publikationen zu klinischen Studien herangezogen, die den Versorgungsalltag der Erstlinienbehandlung des metastasierenden Stadiums in Deutschland abbilden. Vorweg sei erwähnt, dass diese Studienpublikationen, mit Ausnahme der Studie KEYNOTE 177, keine Angaben zum Status der MSI-H oder dMMR enthalten, und die Annahmen in diesem Schritt somit mit leichter Unsicherheit behaftet sind. Tabelle 3-14 liefert eine Übersicht an klinischen Studien, die Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom in der Erstlinienbehandlung einschlossen, und die in einem oder mehreren Studienarmen eine für die Erstlinienbehandlung in Deutschland gängige Kombinationstherapie anboten. Mittels der Engauge Digitizer Software wurde in den jeweiligen Publikationen, insofern keine Angaben dem Publikationsfließtext entnommen werden konnten, die Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben zu

Monat 12 abgelesen, um den Anteil an noch unter Risiko für ein Progressionsereignis stehenden Patienten zu ermitteln. Hierdurch lässt sich ermitteln, welcher Anteil an Patienten zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt ein Progressionsereignis aufwies.

Tabelle 3-14: Patienten unter Progressionsrisiko nach 12 Monaten Beobachtung für ausgewählte Studien

Studie	Relevanter Therapiearm	Patienten unter Progressionsrisiko nach 12 Monaten	Anteil an Progredienten Patienten nach 12 Monaten
KEYNOTE 177 (25)	FOLFOX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab	37,3 %	62,7 %
BEAT (62)	FOLFIRI + Bevacizumab	48,7 %	51,3 %
	FOLFOX + Bevacizumab	48,4 %	51,6 %
	CAPOX + Bevacizumab	44,4 %	55,6 %
PEAK (63)	FOLFOX + Panitumumab	56,0 %	44,0 %
	FOLFOX + Bevacizumab	45,8 %	54,2 %
FIRE-3 (64)	FOLFIRI + Cetuximab	40,0 %	60,0 %
	FOLFIRI + Bevacizumab	40,0 %	60,0 %
CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin			

Die relevanten Therapiearme der dargestellten Studien umfassen allesamt Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapien die in Deutschland den Standard der Erstlinienversorgung abbilden. In Deutschland werden 87,3 % aller Erstlinienpatienten mit einer als intensiv geltenden Therapie versorgt, die neben einem Fluoropyrimidin typischerweise eine Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltige Chemotherapie in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper wie Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab umfasst (61). Somit stellt die Auswahl der dargestellten Studien sicher, dass die entsprechenden Progressionsraten nach 12 Monaten, wenn auch mit leichter Unsicherheit aufgrund des Fehlens von Angaben zum MSI-H oder dMMR Status behaftet, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie fortschreitet, wird als Untergrenze ein Anteil von 44,0 % (entsprechend der niedrigsten Progressionsrate nach 12 Monaten: FOLFOX + Panitumumab aus der Studie PEAK) und als Obergrenze ein Anteil von 62,7 % (entsprechend der höchsten Progressionsrate nach 12 Monaten: FOLFIRI oder FOLFOX ± Bevacizumab oder Cetuximab aus der Studie KEYNOTE 177) veranschlagt. Daraus ergeben sich 16.377-26.916 Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie fortschreitet.

**Schritt 6: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit einer Folgetherapie nach einer Erstlinientherapie**

Für die Bestimmung des Anteils an Patienten die eine Folgetherapie nach erfolgter Erstlinienbehandlung erhalten, wird auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Im Rahmen einer US-weiten retrospektiven Studie aus dem Jahr 2014, die 4.877 Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom einschloss die zwischen Januar 2004 und März 2011 eine systemische Therapie starteten, wurde für 2.575 von 4.877 Patienten, die eine Erstlinientherapie erhielten, ein Übergang in die Zweitlinientherapie dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von 52,8 % (65). Eine zweite Studie aus den USA, in diesem Fall eine retrospektive Datenbankanalyse (SDI/IMS Health), schloss 1.066 Patienten mit einem metastasierendem Kolorektalkarzinom im Zeitraum Januar 2004 bis Juni 2011 ein, die eine Chemotherapie und/oder eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern erhielten. Der Übergang von der Erst- in die Zweitlinientherapie wurde für 591 Patienten dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von 55,4 % (66).

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 in Italien mit 420 Patienten, die im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2015 eine Erstlinienbehandlung starteten und auf ihren weiteren Krankheitsverlauf hin beobachtet wurden, berichtete einen Übergang von der Erst- in die Zweitlinie für 277 von 373 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 74,3 % (67).

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2019, die 200 Patienten ab Beginn ihrer Erstlinientherapie in sechs kanadischen Zentren einschloss, dokumentierte für 139 von 200 Patienten die eine Erstlinientherapie erhielten, einen Übergang in die Zweitlinientherapie. Dies entspricht einem Anteil von 69,5 % (68).

In einer Gruppe onkologischer Schwerpunktpraxen in Deutschland (Projektgruppe Internistische Onkologie) wurden im Zeitraum März 2004 bis Januar 2011 die Behandlungsdaten von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom erfasst und ausgewertet. Insgesamt waren 116 onkologische Schwerpunktpraxen beteiligt. Von 3.937 angemeldeten Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung 3.015 Patienten dokumentiert; 1.674 Patienten waren verstorben. Insgesamt erhielten 67,5 % der Patienten die eine Erstlinientherapie starteten eine Zweitlinientherapie zu einem späteren Zeitpunkt (69).

Für die Schätzung des Anteils an Patienten die nach der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie erhalten wird der Mittelwert der oben erläuterten Verteilungsraten berechnet. Dieser entspricht 63,9 %. Somit kann in Deutschland von 10.466-17.200 Patienten ausgegangen werden, die nach Erstlinienprogress eine Zweitlinientherapie erhalten. Diese Angaben sind mit Unsicherheit behaftet, da nicht bekannt ist ob diese Übergangsraten auch auf Patienten mit einer MSI-H oder dMMR übertragbar sind. Da jedoch prinzipiell keine Faktoren identifiziert werden konnten, die gegen eine Übertragung sprechen, wird die Unsicherheit als gering eingestuft.

**Schritt 7: Patienten mit einer MSI-H oder dMMR**

Ausgehend von der Anzahl an Patienten in Schritt 6, wird folglich die Anzahl an Patienten ermittelt, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Um den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden wurde in einer orientierenden Literaturrecherche nach Studien aus Deutschland gesucht. Zusätzlich zur Evidenz aus der Literatur wurde die Datenlage mit zwei zusätzlichen Auswertungen ergänzt – eine Datenerhebung vom pathologischen Institut der Universität Heidelberg und eine multizentrische Studie, bei der Daten aus drei pathologischen Zentren in Deutschland ausgewertet wurden (siehe Tabelle 3-15). Zusammen mit den veröffentlichten Studien aus der Literatur decken die durchgeführten Datenerhebungen verschiedene Regionen Deutschlands ab, wodurch ein guter Querschnitt vom Versorgungsstand in Deutschland ermöglicht wird. Es liegen sowohl Daten zum Kolorektalkarzinom (nicht nach Stadium selektiert) als auch drei Auswertungen zum metastasierenden Kolorektalkarzinom vor, welche die Zielpopulation am genauesten abbilden.

Daten aus Heidelberg wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse des pathologischen Institutes der Universität Heidelberg erhoben (31). Diese lieferte Ergebnisse zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR bei soliden Tumoren aus den Datenbanken der Universität Heidelberg zu insgesamt 2.183 eindeutig auswertbaren Proben aus den Jahren 2017 bis 2021. Die Tumorproben umfassten Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome. Diese wurden tumorspezifisch über alle jeweiligen Tumorstadien kombiniert ausgewertet. Der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil an MSI-H/dMMR bei diesen Tumorentitäten lag bei 13,7 %. Bei Kolorektalkarzinomen lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 16,4 %.

In einer weiteren retrospektiven Studie (EMSIG) extrahierten drei regional verteilte Pathologiezentren in Deutschland (Hamburg, Kassel, Erlangen) Informationen zu bestehenden Tumorproben solider Tumore aus dem Zeitraum 2017 bis 2021 aus ihren Datenbanken (32). Zu den Variablen gehörten Tumortyp, Tumorstadium (verfügbar aus zwei Zentren) und MSI/dMMR Status. Wie in der Erhebung aus Heidelberg, wurden auch in dieser Studie Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome herangezogen. Bei insgesamt 2.635 untersuchten Proben lag der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil der MSI-H/dMMR Tumore bei 17,5 %. Bei Kolorektalkarzinomen lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 16,5 % und bei metastasierenden Kolorektalkarzinomen bei 8,9 % für MSI-H bzw. 9,7 % für dMMR.

In der Studie von Quaas et al. wurden aus einer deutschen Datenbank 1.965 Proben von sechs verschiedenen Tumorentitäten auf ihren MSI/dMMR Status analysiert. Dabei lag der MSI-H/dMMR Anteil bei den auswertbaren Karzinomen (N = 1.788) tumorübergreifend bei insgesamt 4,6 %. Bei Kolorektalkarzinomen lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 8,5 % und bei metastasierenden Kolorektalkarzinomen bei 6,3 % (33).

Ausschließlich metastasierende Kolorektalkarzinome untersuchte eine weitere Studie im Rahmen einer retrospektiven Analyse von zwei Phase-III-Studien. Hier wurden Tumorproben von 550 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich ein MSI-H Anteil von 7,5 % (44).

Insgesamt liegen aus vier Studien Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. Diese zeigten für Kolorektalkarzinome tumorstadiumübergreifend einen MSI-H/dMMR Anteil von 8,5 % bis 16,5 %.

Eine Abschätzung des MSI-H/dMMR Anteils bei metastasierenden Kolorektalkarzinomen aus dem deutschen Versorgungskontext erlauben drei dieser Studien. Dieser Anteil war niedriger im Vergleich zur stadiumunabhängigen Auswertung und lag zwischen 6,3 % und 9,7 %.

Allgemein lässt sich festhalten, dass die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab nur einen kleinen Anteil aller Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom ausmacht (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen

Gesamtanzahl der ausgewerteten Proben -nicht nach Stadium selektiert (Stadium IV)	Berichteter Anteil der Kolorektalkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR – nicht nach Stadium selektiert	Berichteter Anteil der Kolorektalkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR bei <u>Stadium IV</u>	Referenz
1.368 (-)	16,4 %	-	(31)
2.029 (MSI-H 180/ dMMR 227 <sup>a</sup> )	16,5 %	MSI-H: 8,9 % dMMR: 9,7 % <sup>a</sup>	(32)
319 (79)	8,5 %	6,3 %	(33)
- (550)	-	7,5 %	(44)
a: Die Ergebnisse der Proben bei Stadium IV Tumoren lagen getrennt nach MSI-H und dMMR Analyse vor dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Für die Herleitung der Zielpopulation wird eine Spanne mit einem unteren Wert von 6,3 % und einem oberen Wert von 9,7 % analog zu den Angaben der drei Studien mit Angaben zu MSI-H/dMMR bei metastasierenden Kolorektalkarzinomen gewählt, um etwaige Unsicherheiten abzubilden und dabei verfügbare Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur Zielpopulation heranzuziehen. Hieraus ergeben sich insgesamt 659-1.668 Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

### Schritt 8: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 88,0 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (70) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2021, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (71)

herangezogen (siehe Tabelle 3-16). Bezogen auf die in Schritt 7 ermittelte Anzahl von Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 580-1.468 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-16: Anteil der Patienten in der GKV

	<b>2021</b>
<b>Gesamtbevölkerung in Deutschland<sup>a</sup></b>	83.222.442
<b>GKV-Versicherte<sup>b</sup></b>	73.274.000
<b>Anteil GKV-Versicherte</b>	88,0 %
<b>GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	<b>580-1.468</b>
a: Stand: 30. September 2021	
b: Stand: Juli 2021	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	
Quelle: (70, 71)	

Um die zVT „patientenindividuelle Therapie“ entsprechend auch in Modul 4 A im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet umzusetzen, wird der Zusatznutzen auf Basis der zulassungsrelevanten Studie KEYNOTE 164 entsprechend der Anzahl der vorherigen Therapien getrennt abgeleitet. Bei der Ermittlung der Höhe der Zielpopulation werden sowohl Patienten deren Erkrankung nach **einer** vorherigen systemischen Therapie fortgeschritten ist erfasst, als auch jene, deren Erkrankung **nach mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien fortgeschritten ist (46). Für die Bestimmung des Anteils beider Teilpopulationen wird auf Angaben der Sekundärliteratur verwiesen:

Im Rahmen einer US-weiten retrospektiven Studie aus dem Jahr 2014, die 4.877 Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom einschloss die zwischen Januar 2004 und März 2011 eine systemische Therapie starteten, wurde für 1.373 von 2.575 Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, ein Übergang in die Drittlinientherapie dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von 53,3 % (65). Eine zweite Studie aus den USA, in diesem Fall eine retrospektive Datenbankanalyse (SDI/IMS Health), schloss 1.066 Patienten mit einem metastasierendem Kolorektalkarzinom im Zeitraum Januar 2004 bis Juni 2011 ein die eine Chemotherapie und/oder eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern erhielten. Der Übergang von der Zweit- in die Drittlinientherapie wurde für 278 von 591 Patienten dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von 47,0 % (66).

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 in Italien mit 420 Patienten, die im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2015 eine Erstlinienbehandlung starteten und auf ihren weiteren Krankheitsverlauf hin beobachtet wurden, berichtete einen Übergang von der Zweit- in die Drittlinie für 143 von 226 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 63,3 % (67).

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2019, die 200 Patienten ab Beginn ihrer Erstlinientherapie in sechs Kanadischen Zentren einschloss, dokumentierte für 60 von

139 Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, einen Übergang in die Drittlinientherapie. Dies entspricht einem Anteil von 43,2 % (68).

In einer Gruppe onkologischer Schwerpunktpraxen in Deutschland (Projektgruppe Internistische Onkologie) wurden im Zeitraum März 2004 bis Januar 2011 die Behandlungsdaten von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom erfasst und ausgewertet. Insgesamt waren 116 onkologische Schwerpunktpraxen beteiligt. Von 3.937 angemeldeten Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung 3.015 Patienten dokumentiert; 1.674 Patienten waren verstorben. Insgesamt erhielten 47,9 % der Patienten die eine Zweitlinientherapie starteten eine Drittlinientherapie zu einem späteren Zeitpunkt (69).

Für die Schätzung des Anteils an Patienten die nach der Zweitlinientherapie eine Drittlinientherapie erhalten wird der Mittelwert der oben erläuterten Verteilungsraten berechnet. Dieser entspricht 50,9 %. Diese Angaben sind mit Unsicherheit behaftet, da nicht bekannt ist ob diese Übergangsraten auch auf Patienten mit einer MSI-H oder dMMR übertragbar sind. Da jedoch prinzipiell keine Faktoren identifiziert werden konnten, die gegen eine Übertragung sprechen, wird die Unsicherheit als gering eingestuft.

Somit ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet 295-748 Patienten, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, und im Umkehrschluss 285-720 Patienten, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

### Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-17 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Kolorektalkarzinom und der unter 2. bis 5. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
<b>1. Patienten mit Kolorektalkarzinom</b>	-	176.345		(54-57)
<b>2. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom</b>	25,3-29,1 %	44.567	51.402	(1, 2, 4, 58)
<b>3. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom die eine chemotherapeutische Behandlung nicht ablehnen</b>	97 %	43.230	49.860	(59, 60)

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
<b>4. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom die eine Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie in der Erstlinie erhalten</b>	86,1 %	37.221	42.929	(61)
<b>5. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie</b>	44-62,7 %	16.377	26.916	(25, 62-64)
<b>6. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit einer Folgetherapie nach einer Erstlinientherapie</b>	63,9 %	10.466	17.200	(65-69)
<b>7. Patienten mit einer MSI-H oder dMMR</b>	6,3-9,7 %	659	1.668	(31-33, 44)
<b>5. Patienten in der GKV</b>	88,0 %	<b>580</b>	<b>1.468</b>	(70, 71)
<b>Davon Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie</b>	49,1 %	285	720	-
<b>Davon Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</b>	50,9 %	295	748	(65-69)
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität Quelle: (54)				

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie – nach einer vorherigen systemischen Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	285-720
	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie – nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	295-748
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie, konnte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Gesamtschau sowohl für Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie, als auch für Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der

*Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2**

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie (5) und der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (1, 2), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Kolorektalkarzinomen wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (4).

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (52). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (4). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2027 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (53).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (4), Daten der Krebsregister einzelner Bundesländer (55-57) sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (70) herangezogen, sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (71).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinien - Rektumkarzinom. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.05.2022]
2. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.05.2022]
3. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018. 2021.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. AWMF-Registernummer 021/007OL. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OL1\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
6. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation Kolorektalkarzinom. In: Wittekind C (Hrsg.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren 7 Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
7. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735-45.
8. Dietmaier W, Buttner R, Ruschoff J. Mikrosatelliteninstabilität: Aktueller Überblick über Methoden und Anwendungen. *Pathologe*. 2019;40(3):313-27.
9. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1506-12.
10. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813-20.
11. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-202.
12. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020;20:16.
13. Hatch SB, Lightfoot HM, Jr., Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res*. 2005;11(6):2180-7.
14. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, Bapat B, Hopper JL, Jenkins MA, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn*. 2011;13(3):271-81.

15. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):560-70.
16. Kirkpatrick DT, Petes TD. Repair of DNA loops involves DNA-mismatch and nucleotide-excision repair proteins. *Nature.* 1997;387(6636):929-31.
17. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells.* 2020;9(3).
18. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43-51.
19. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer.* 2012;12(4):252-64.
20. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.
21. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(1):1-10.
22. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Ghayda M, et al. (Hrsg.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.2021.
23. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Nivolumab (D-717). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-724/2021-12-06\\_Wortprotokoll\\_Nivolumab\\_D-717.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-724/2021-12-06_Wortprotokoll_Nivolumab_D-717.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
25. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-18.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet, metastasiertes kolorektales Karzinom). 2021. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/pembrolizumab/pembrolizumab-neues-anwendungsgebiet-kolorektales-karzinom-stellungnahme-20210722.pdf>. [Zugriff am: 02.05.2022]
27. Lee HS, Kim WH, Kwak Y, Koh J, Bae JM, Kim KM, et al. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(2):103-21.
28. Powell MA. Immunohistochemistry to determine mismatch repair-deficiency in endometrial cancer: the appropriate standard. *Annals of Oncology.* 2017;28(1):9-10.
29. Rüschoff J, Baretton G, Blaker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. [MSI testing : What is new? What should be considered? German version]. *Pathologe.* 2021. MSI-Testung : Was ist neu? Was ist zu beachten?
30. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197-203.

31. Stenzinger A. Abschlussbericht dMMR/MSI-H Prävalenz Heidelberg 2022.
32. MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
33. QuaaS A, Rehkaemper J, Rueschoff J, Pamuk A, Zander T, Hillmer A, et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol.* 2021;11:569475.
34. Tougeron D, Sueur B, Zaanani A, de la Fouchardiere C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer.* 2020;147(1):285-96.
35. Roset M, Amonkar M, Patel R, Lara N, Kothari S. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes for Standard of Care Regimens in Patients with Deficient MMR or MSI-High Metastatic Colorectal and Non-Colorectal Cancer: A Retrospective Chart Review Study in France. *Adv Ther.* 2022;39(3):1215-29.
36. Cohen R, André T, Roset M, Amonkar M, Renna P, Lara N, et al. P-247 Real-world clinical outcomes for third-line standard of care regimens in deficient mismatch repair or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer in France. *Annals of Oncology.* 2020;31:S170-S1.
37. Chong LC, Townsend AR, Young J, Roy A, Piantadosi C, Hardingham JE, et al. Outcomes for Metastatic Colorectal Cancer Based on Microsatellite Instability: Results from the South Australian Metastatic Colorectal Cancer Registry. *Target Oncol.* 2019;14(1):85-91.
38. Shulman K, Barnett-Griness O, Friedman V, Greenson JK, Gruber SB, Lejbkowitz F, et al. Outcomes of Chemotherapy for Microsatellite Instable-High Metastatic Colorectal Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2018;2.
39. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer.* 2021;124(2):399-406.
40. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB, Li G, Alexander BM, et al. Characteristics and outcomes of real-world (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P) after FDA approval. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15\_suppl):3060-.
41. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. *Oncologist.* 2020;25(9):803-9.
42. Martínez Lago N, Cousillas Castiñeiras A, Fernández Montes A, Carnero Lopez B, Gonzalez Villarrol P, Vázquez-Rivera F, et al. P-34 Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable or mismatch repair deficient gastrointestinal tumors. *Annals of Oncology.* 2021;32.
43. Liu X, Fan J, Liaw K-L, Xu M, Zhou Y, Amonkar M, et al. Abstract 616: Literature review and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) for colorectal (CRC), gastric (GC), endometrial (EC) and ovarian cancers (OC) in Chinese population. *Cancer Research.* 2019;79(13 Supplement):616.

44. Noepel-Duennebacke S, Juetten H, Schulmann K, Graeven U, Porschen R, Stoehlmacher J, et al. Association of high microsatellite instability (MSI-H) with a high immunoscore (IS) compared to PD-L1 expression and increased survival in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with oxaliplatin (Ox) and fluoropyrimidine (FP): A pooled analysis of the AIO KRK 0207 and RO91 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):3595-.
45. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.
47. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
48. Dietmaier W. [Microsatellite instability. A new predictive marker (?)]. *Pathologe*. 2010;31 Suppl 2:268-73. Mikrosatelliteninstabilität. Ein neuer prädiktiver Marker (?).
49. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):11-9.
50. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2022.
51. European Medicines Agency (EMA). Assessment report OPDIVO/Yervoy. Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/1840 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
52. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage - Darm (C18-C20). 2022. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 02.05.2022]
53. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 02.05.2022]
54. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
55. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020\\_1.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
56. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg - Jahresbericht 2022 (Diagnosejahre 2016 - 2019). 2022. Verfügbar unter: [https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user\\_upload/filemount/allgemein/Publikationen/2016\\_19\\_Jahresbericht\\_Abb\\_Tab/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2022.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/2016_19_Jahresbericht_Abb_Tab/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2022.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
57. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister->

- [rlp.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/04\\_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020\\_Web.pdf](http://rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
58. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor - Survival. 2022. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>. [Zugriff am: 02.05.2022]
  59. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 O. Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Stand: 21.07.2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4994/2021\\_07\\_21\\_Modul3O\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4994/2021_07_21_Modul3O_Nivolumab.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, Kombination mit Ipilimumab). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8179/2022-01-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-717\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8179/2022-01-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-717_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  61. Potthoff K. Therapiestandard und Versorgungsrealität bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom. Experten-Statement vom 19. März 2021.
  62. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Annals of Oncology*. 2009;20(11):1842-7.
  63. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease*. 2017;32(8):1179-90.
  64. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *British Journal of Cancer*. 2020;124(3):587-94.
  65. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt371.
  66. Knopf KB, Iqbal SU, Thompson SF, Malangone E, Gorritz-Kindu M, Stern L, et al. Survival outcomes in U.S. patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective database analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):e14576-e.
  67. Tampellini M, Di Maio M, Baratelli C, Anania L, Brizzi MP, Sonetto C, et al. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(4):372-6.
  68. Kennecke H, Berry S, Maroun J, Kavan P, Aucoin N, Couture F, et al. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2019;26(6):e748-e54.
  69. Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO). Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3.937 Patienten). 2011.

- Verfügbar unter: <https://www.rgb-onkologie.de/en/publikationen/details/file/64ec2ea0f4e34367323756b9a18d6939/?eID=downloadManager>. [Zugriff am: 02.05.2022]
70. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
71. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 02.05.2022]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	200 mg alle 3 Wochen (1)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	In Kombination mit Folinsäure und/oder Bevacizumab: 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus gefolgt von 600 mg/m <sup>2</sup> Infusion an Tag 1-2 alle 2 Wochen (2)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab: 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus gefolgt von 2.400 mg/m <sup>2</sup> Infusion über 46 Stunden alle 2 Wochen (3, 4)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	4 mg/kg alle 2 Wochen (3)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	In allen Therapieregimen: 5 mg/kg oder 10 mg/kg alle 2 Wochen (5)  Oder: 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg alle 3 Wochen (5)	26,1 Zyklen  Oder: 17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus  Oder: 1 Tag je Zyklus
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Monotherapie: 1.250 mg/m <sup>2</sup> BID an Tagen 1-14 alle 3 Wochen (6)	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
		In Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) und/oder Bevacizumab: 1.000 mg/m <sup>2</sup> BID an Tagen 1-14 alle 3 Wochen (6)	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	In allen Therapieregimen: 400 mg/m <sup>2</sup> , danach 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich (7)	52,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	300 mg täglich (8)	365 Tage	365 Tage
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	In Kombination mit 5-Fluorouracil ± Bevacizumab: 200 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1-2 alle 2 Wochen (9)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab: 400 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen (3, 4)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Monotherapie: 350 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen (10)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		In Kombination mit Cetuximab: 350 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen (7)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab: 180 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen (10)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Alle Therapieregime: 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen (11)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Panitumumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	Alle Therapieregime: 6 mg/kg alle 2 Wochen (12)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	8 mg/kg alle 2 Wochen (13)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	35 mg/m <sup>2</sup> BID an Tag 1-5 und Tag 8-12 alle 4 Wochen (14)	13,0 Zyklen	10 Tage je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BID: zweimal täglich; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Folgende Besonderheiten sind zu beachten:

Den Fachinformationen zu 5-FU und Folinsäure ist zu entnehmen, dass zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen verwendet werden, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

Zur Darstellung der zVT 5-FU ± Folinsäure ± Bevacizumab wurde das DeGramont-Protokoll gemäß Fachinformation berücksichtigt. Bei Berücksichtigung anderer der in der Fachinformation angegebenen Therapieprotokolle weicht der Behandlungsmodus ab.

Bezüglich der Anwendung 5-FU-enthaltender Protokolle in Kombination mit neueren Chemotherapeutika (z. B. Oxaliplatin, Irinotecan) wird in den entsprechenden Fachinformationen auf die Fachliteratur verwiesen (2, 9). Für die Darstellung des FOLFOX- und FOLFIRI-Regimes in Tabelle 3-19 wurden für 5-FU und Folinsäure gängige Therapieschemata aus klinischen Studien zugrunde gelegt. Klinische Prüfungen mit diesen Schemata werden in der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ zitiert (z. B. die Studien PEAK, FIRE-3 und Cancer and Leukemia Group B (CALGB)/Southwest Oncology Group (SWOG) 80405) (15-17). Darüber hinaus wurden diese Schemata auch in der Zulassungsstudie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit Pembrolizumab angewendet (KEYNOTE 177 (4)).

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Pembrolizumab***

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien**

#### ***5-Fluorouracil***

##### *In Kombination mit Folinsäure und/oder Bevacizumab*

Es wurde das DeGramont-Protokoll gemäß Fachinformation berücksichtigt. Alle zwei Wochen wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folinsäure über 2 Stunden 5-FU als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m<sup>2</sup> KOF über 22 Stunden angewendet (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

##### *Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab*

Das zu verwendende FOLFIRI-Regime besteht aus einer intravenösen Infusion Irinotecan über 90 Minuten und einer intravenösen Infusion Folinsäure über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1, gefolgt von einem intravenösen Bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> KOF, gefolgt von einer intravenösen

Dauerinfusion 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> KOF über 46 Stunden. Dieser Behandlungszyklus wird alle zwei Wochen wiederholt (3, 4). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Aflibercept***

Die empfohlene Dosis von Aflibercept, verabreicht als intravenöse Infusion über eine Stunde, beträgt 4 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einem FOLFIRI-Regime. Dies wird als ein Behandlungszyklus angesehen und wird alle zwei Wochen wiederholt (3). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Bevacizumab***

Die empfohlene, als intravenöse Infusion applizierte Bevacizumab-Dosis beträgt entweder 5 mg/kg oder 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen, oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen (5). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Capecitabin***

#### *Monotherapie*

Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie beträgt 1.250 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m<sup>2</sup> KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (6). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

#### *In Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) und/oder Bevacizumab*

In der Kombinationstherapie sollte die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin im Falle einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, auf 800-1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF reduziert werden (6). Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass eine Anfangsdosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als Standarddosierung für Kombinationstherapien gilt. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Cetuximab***

Cetuximab wird bei sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m<sup>2</sup> KOF. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (7). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

***Encorafenib***

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg (vier Kapseln à 75 mg) einmal täglich bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab (8). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

***Folinsäure******In Kombination mit 5-FU ± Bevacizumab***

Es wurde das DeGramont-Protokoll gemäß Fachinformation berücksichtigt. Folinsäure mit 200 mg/m<sup>2</sup> KOF wird als intravenöse Infusion über zwei Stunden gegeben, gefolgt von 5-FU als Bolus und anschließend 22 Stunden Infusion von 5-FU, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2 (9). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

***Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab***

Das zu verwendende FOLFIRI-Regime besteht aus einer intravenösen Infusion Irinotecan über 90 Minuten und einer intravenösen Infusion Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> KOF über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1, gefolgt von einem intravenösen Bolus 5-FU, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion 5-FU über 46 Stunden. Dieser Behandlungszyklus wird alle zwei Wochen wiederholt (3, 4). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

***Irinotecan******Monotherapie***

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 350 mg/m<sup>2</sup> KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten im Abstand von jeweils drei Wochen (10). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

***In Kombination mit Cetuximab***

Die Fachinformation von Irinotecan verweist auf die Fachinformation von Cetuximab (10). In der Fachinformation von Cetuximab lassen sich allerdings keine konkreten Dosierungsangaben für Irinotecan in Kombination mit Cetuximab finden. Es wird auf die Studie CA225006 verwiesen, in der Irinotecan in einer Dosierung von 350 mg/m<sup>2</sup> KOF alle drei Wochen angewendet wurde (7). Diese Dosierung wird der Berechnung zugrunde gelegt. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

*Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab*

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 180 mg/m<sup>2</sup> KOF, einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-FU (10). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Oxaliplatin***

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös alle zwei Wochen (11). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Panitumumab***

Die empfohlene Dosis Panitumumab beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über ungefähr 60 Minuten. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (12). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Ramucirumab***

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion vor der Gabe von FOLFIRI (13). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

### ***Trifluridin/Tipiracil***

Die empfohlene Anfangsdosis Trifluridin/Tipiracil beträgt 35 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus (14). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	200 mg alle 3 Wochen (1)  Oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	17,4  Oder: 8,7
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	In Kombination mit Folinsäure und/oder Bevacizumab: 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus gefolgt von 600 mg/m <sup>2</sup> Infusion an Tag 1-2 alle 2 Wochen (2)	52,2
		Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab: 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus gefolgt von 2.400 mg/m <sup>2</sup> Infusion über 46 Stunden alle 2 Wochen (3, 4)	52,2
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	4 mg/kg alle 2 Wochen (3)	26,1
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	In allen Therapieregimen: 5 mg/kg oder 10 mg/kg alle 2 Wochen (5)  Oder: 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg alle 3 Wochen (5)	26,1  Oder: 17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Monotherapie: 1.250 mg/m <sup>2</sup> BID an Tagen 1-14 alle 3 Wochen (6)	243,6
		In Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) und/oder Bevacizumab: 1.000 mg/m <sup>2</sup> BID an Tagen 1-14 alle 3 Wochen (6)	243,6
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	In allen Therapieregimen: 400 mg/m <sup>2</sup> , danach 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich (7)	52,1
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	300 mg täglich (8)	365
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	In Kombination mit 5-Fluorouracil ± Bevacizumab: 200 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1-2 alle 2 Wochen (9)	52,2
		Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab: 400 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen (3, 4)	26,1
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit	Monotherapie: 350 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen (10)	17,4
		In Kombination mit Cetuximab: 350 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen (7)	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
	MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab: 180 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen (10)	26,1
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Alle Therapieregime: 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen (11)	26,1
Panitumumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	Alle Therapieregime: 6 mg/kg alle 2 Wochen (12)	26,1
Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	8 mg/kg alle 2 Wochen (13)	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	35 mg/m <sup>2</sup> BID an Tag 1-5 und Tag 8-12 alle 4 Wochen (14)	130,0
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Hinweis: Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergibt sich für 5-FU und Folinsäure eine Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr, die von der in diesem Dossier dargestellten Anzahl an Behandlungstagen abweicht</p> <p>a: Falls nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BID: zweimal täglich; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p>			

Es wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen angegeben. Die Berechnungen aller Therapien beziehen sich auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	17,4  Oder: 8,7	200 mg; 2 Durchstech- flaschen à 100 mg  Oder: 400 mg; 4 Durchstech- flaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.480 mg</b>  Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.480 mg</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure und/oder Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	52,2	1.000 mg/m <sup>2</sup> ; 2 Durchstech- flaschen à 1.000 mg	26,1 Zyklen x 2 Tage x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 104,4 Durchstechflaschen à 1.000 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 104.400 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-Fluorouracil (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht rezervierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	52,2	2.800 mg/m <sup>2</sup> ; 1 Durchstech- flasche à 500 mg + 1 Durchstech- flasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 500 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 5.000 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 143.550 mg<sup>b</sup></b>
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nicht rezervierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	26,1	4 mg/kg; 2 Durchstech- flaschen à 200 mg	26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 200 mg, Gesamtverbrauch= 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 10.440 mg</b>
Bevacizumab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht rezervierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	26,1	5 mg/kg alle 2 Wochen; 1 Durchstech- flasche à 400 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 400 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 10.440 mg</b>
		26,1	10 mg/kg alle 2 Wochen; 2 Durchstech- flaschen à 400 mg	26,1 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 20.880 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		17,4	7,5 mg/kg alle 3 Wochen; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 400 mg	17,4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 400 mg), Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 400 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg</b>
		17,4	15 mg/kg alle 3 Wochen; 3 Durchstechflaschen à 400 mg	17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg , Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg</b>
Capecitabin (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	243,6	1.250 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich; 2 Filmtabletten à 150 mg + 4 Filmtabletten à 500 mg zweimal täglich	17,4 Zyklen x 14 Tage x (2 Filmtabletten à 150 mg + 4 Filmtabletten à 500 mg) x 2mal tägliche Einnahme, Gesamtverbrauch = 974,4 Filmtabletten à 150 mg + 1.948,8 Filmtabletten à 500 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.120.560 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Capecitabin (in Kombination mit Oxaliplatin [CAPOX] und/oder Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	243,6	1.000 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich; 2 Filmtabletten à 150 mg + 3 Filmtabletten à 500 mg zweimal täglich	17,4 Zyklen x 14 Tage x (2 Filmtabletten à 150 mg + 3 Filmtabletten à 500 mg) x 2mal tägliche Einnahme, Gesamtverbrauch = 974,4 Filmtabletten à 150 mg + 1.461,6 Filmtabletten à 500 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg</b>
Cetuximab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	52,1	Initialdosis: 400 mg/m <sup>2</sup> ; 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg  Erhaltungsdosis: 250 mg/m <sup>2</sup> ; 1 Durchstechflasche à 500 mg	1 Zyklus x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg) + 51,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 52,1 Durchstechflaschen à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 26.350 mg</b>
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	365	300 mg; 4 Hartkapseln à 75 mg	365 Zyklen x 4 Hartkapseln à 75 mg, Gesamtverbrauch = 1.460 Hartkapseln à 75 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 109.500 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Folinsäure (in Kombination mit 5-Fluorouracil ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	52,2	200 mg/m <sup>2</sup> ; 2 Durchstech- flaschen à 200 mg	26,1 Zyklen x 2 Tage x 2 Durchstechflaschen à 200 mg, Gesamtverbrauch = 104,4 Durchstechflaschen à 200 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 20.880 mg</b>
Folinsäure (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	26,1	400 mg/m <sup>2</sup> ; 1 Durchstech- flasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 20.880 mg</b>
Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	17,4	350 mg/m <sup>2</sup> ; 2 Durchstech- flaschen à 40 mg + 2 Durchstech- flaschen à 300 mg	17,4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 2 Durchstechflaschen à 300 mg), Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 40 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 300 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 11.832 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Irinotecan (in Kombination mit Cetuximab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	17,4	350 mg/m <sup>2</sup> ; 2 Durchstechflaschen à 40 mg + 2 Durchstechflaschen à 300 mg	17,4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 2 Durchstechflaschen à 300 mg), Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 40 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 300 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 11.832 mg</b>
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	26,1	180 mg/m <sup>2</sup> ; 2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 300 mg	26,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 300 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg</b>
Oxaliplatin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	26,1	85 mg/m <sup>2</sup> ; 1 Durchstechflasche à 200 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Panitumumab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	26,1	6 mg/kg; 1 Durchstech- flasche à 100 mg + 1 Durchstech- flasche à 400 mg	26,1 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 400 mg), Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 100 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 400 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 13.050 mg</b>
Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	26,1	8 mg/kg; 2 Durchstech- flaschen à 100 mg + 1 Durchstech- flasche à 500 mg	26,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 500 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 18.270 mg</b>
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	130,0	35 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich; 3 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 1 Tablette à 20 mg/8,19 mg zweimal täglich	13,0 Zyklen x 10 Tage x (3 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 1 Tablette à 20 mg/8,19 mg) x 2mal tägliche Einnahme; Gesamtverbrauch = 780 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 260 Tabletten à 20 mg/8,19 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 16.900 mg/6.918,6 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Hinweis: Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergibt sich für 5-FU und Folinsäure ein durchschnittlicher Jahresverbrauch, der von dem in diesem Dossier dargestellten Verbrauch abweicht</p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Der Verbrauch von 5-FU für die 48 Stunden insgesamt pro Zyklus kalkuliert. Es erfolgt keine separate Darstellung von Tag 1 und 2, da nach der Bolusinfusion eine intravenöse Dauerinfusion über 46 Stunden folgt</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zbAM und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-3, 5-14). Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergibt sich für 5-FU und Folinsäure ein Jahresdurchschnittsverbrauch, der von dem in diesem Dossier dargestellten Verbrauch abweicht.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des Körpergewichts oder der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (18). Die durchschnittlichen KOF wird anhand der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (19). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (20). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85,0 kg aufgeführt (18).

Daraus ergibt sich das durchschnittliche Körpergewicht von 76,85 kg für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch für Arzneimittel mit einer körperrgewichtabhängigen Dosierung ermittelt werden konnte.

Die Kalkulation der durchschnittlichen KOF  $O$  erfolgte in Bezug auf das Gewicht  $G$  und die Körpergröße  $H$  anhand der folgenden Formel (19):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,0^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,764620421 \text{ m}^2 + 2,040270802 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Capecitabin diente die Angabe zur Dosierung in Abhängigkeit der KOF aus der Fachinformation. Entsprechend der durchschnittlichen KOF für Männer und Frauen in Deutschland wurden die Dosierungsangaben für eine KOF von 1,79-1,92 m<sup>2</sup> aus der Fachinformation berücksichtigt um den Jahresdurchschnittsverbrauch zu berechnen (6).

Es werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den*

*Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (pro Stück)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 100 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 170,17 € <sup>d</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
5-Fluorouracil	5-FU medac 50 mg/ml 500 mg Injekt./ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 14,13 €	12,14 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 0,22 € <sup>c</sup> )
	5-FU medac 50 mg/ml 1.000 mg Injekt./ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 16,64 €	14,45 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 0,42 € <sup>c</sup> )
	5-FU medac 50 mg/ml 5.000 mg Injekt./ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 33,99 €	30,42 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 1,80 € <sup>c</sup> )
Aflibercept	ZALTRAP® 25 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (200 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 769,87 €	768,10 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> )
Bevacizumab	AYBINTIO® 25 mg/ml 100 mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 396,98 €	373,86 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 21,35 € <sup>d</sup> )
	AYBINTIO® 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 1.553,30 €	1.466,11 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 85,42 € <sup>d</sup> )
Capecitabin	ECANSYA® 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 54,11 €	49,27 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 3,07 € <sup>d</sup> ) Entspricht 0,41 € pro Stück
	ECANSYA® 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,81 €	139,84 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 10,20 € <sup>d</sup> ) Entspricht 1,17 € pro Stück
Cetuximab	ERBITUX® 5 mg/ml Infusionslösung (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 308,96 €	290,71 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 16,48 € <sup>d</sup> )
	ERBITUX® 5 mg/ml Infusionslösung (500 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 1.499,64 €	1.415,47 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 82,40 € <sup>d</sup> )

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (pro Stück)
Encorafenib	BRAFTOVI <sup>®</sup> 75 mg Hartkapseln 168 Stück: Taxe-VK = 6.235,15 €	6.233,38 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ) Entspricht 37,10 € pro Stück
Folinsäure	FOLINSÄURE PhaRes 10 mg/ml Injektionslösung (200 mg) 5 Stück: Festbetrag = 422,30 €	392,38 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 28,15 € <sup>d</sup> ) Entspricht 78,48 € pro Stück
	RIBOFOLIN <sup>®</sup> 10 mg/ml Injektionslösung (800 mg) 5 Stück: Festbetrag = 1.499,02 €	1.497,25 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ) Entspricht 299,45 € pro Stück
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 40 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 85,56 €	74,38 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 3,53 € <sup>d</sup> ; 5,88 € <sup>e</sup> )
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 573,90 €	500,93 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 26,70 € <sup>d</sup> ; 44,50 € <sup>e</sup> )
Oxaliplatin	Oxaliplatin STADA <sup>®</sup> 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. (200 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 399,29 €	379,11 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 18,41 € <sup>d</sup> )
Panitumumab	VECTIBIX <sup>®</sup> 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 661,46 €	623,69 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 36,00 € <sup>d</sup> )
	VECTIBIX <sup>®</sup> 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (400 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 2.578,98 €	2.433,21 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 144,00 € <sup>d</sup> )
Ramucirumab	CYRAMZA <sup>®</sup> 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 441,14 €	415,57 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 23,80 € <sup>d</sup> )
	CYRAMZA <sup>®</sup> 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (500 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 2.141,31 €	2.020,54 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 119,00 € <sup>d</sup> )
Trifluridin/Tipiracil	LONSURF <sup>®</sup> 15 mg/6,14 mg Filmtabletten 60 Stück: Taxe-VK = 2.348,73 €	2.346,96 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ) Entspricht 39,12 € pro Stück
	LONSURF <sup>®</sup> 20 mg/8,19 mg Filmtabletten 60 Stück: Taxe-VK = 3.112,42 €	3.110,65 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ) Entspricht 51,84 € pro Stück
<p>a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Mai 2022)</p> <p>b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte</p> <p>c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-22 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Packungen, bei denen der Taxe-VK über dem Festbetrag liegt, wurden nicht veranschlagt.

Die Preisabfragen erfolgten für alle Therapien am 02. Mai 2022.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-21) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-22) werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive <sup>a</sup>	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab	Pembrolizumab	99.714,53 € <sup>c</sup>	<b>99.714,53 €<sup>c</sup></b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
FOLFIRI ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab	5-Fluorouracil	1.110,82 €	<b>25.883,37 €</b>
	Folinsäure	7.815,65 €	
	Irinotecan	16.956,91 €	
	+ Aflibercept	40.094,82 €	<b>65.978,19 €</b>
	+ Bevacizumab <sup>d</sup>	38.520,64 € - 76.530,94 €	<b>64.404,01 € - 102.414,31 €</b>
	+ Cetuximab	74.618,12 €	<b>100.501,49 €</b>
	+ Panitumumab	79.785,09 €	<b>105.668,46 €</b>
	+ Ramucirumab	74.428,85 €	<b>100.312,22 €</b>
FOLFOX ± Bevacizumab	5-Fluorouracil	1.110,82 €	<b>18.821,23 €</b>
	Folinsäure	7.815,65 €	
	Oxaliplatin	9.894,77 €	
	+ Bevacizumab <sup>d</sup>	38.520,64 € - 76.530,94 €	<b>57.341,87 € - 95.352,17 €</b>
CAPOX ± Bevacizumab	Capecitabin	2.671,07 €	<b>12.565,85 €</b>
	Oxaliplatin	9.894,77 €	
	+ Bevacizumab <sup>d</sup>	38.520,64 € - 76.530,94 €	<b>51.086,049 € - 89.096,79 €</b>
5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab	5-Fluorouracil	1.508,58 €	<b>1.508,58 €</b>
	+ Folinsäure	8.192,89 €	<b>9.701,47 €</b>
	+ Bevacizumab <sup>d</sup>	38.520,64 € - 76.530,94 €	<b>48.222,12 € - 86.232,42 €</b>
	+ Bevacizumab <sup>b</sup>	38.520,64 € - 76.530,94 €	<b>40.029,22 € - 78.039,52 €</b>
Capecitabin ± Bevacizumab	Capecitabin	2.103,32 € <sup>e</sup>	<b>2.103,32 €<sup>e</sup></b>
	+ Bevacizumab <sup>d</sup>	38.520,64 € - 76.530,94 €	<b>41.191,72 € - 79.202,02 €<sup>f</sup></b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive <sup>a</sup>	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive <sup>b</sup>
Irinotecan (Monotherapie)	Irinotecan	20.020,79 €	<b>20.020,79 €</b>
Panitumumab (Monotherapie)	Panitumumab	79.785,09 €	<b>79.785,09 €</b>
Cetuximab (Monotherapie)	Cetuximab	74.618,12 €	<b>74.618,12 €</b>
Trifluridin/Tipiracil	Trifluridin/Tipiracil	43.989,96 €	<b>43.989,96 €</b>
Irinotecan + Cetuximab	Irinotecan	20.020,79 €	<b>94.638,91 €</b>
	Cetuximab	74.618,12 €	
Encorafenib + Cetuximab	Encorafenib	54.171,04 €	<b>128.789,16 €</b>
	Cetuximab	74.618,12 €	
<p>Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergeben sich für 5-FU und Folinsäure, und somit auch für die jeweiligen Kombinationstherapien, Arzneimittelkosten pro Jahr, die von den in diesem Dossier dargestellten Kosten abweichen</p> <p>a: Angabe für die einzelnen Wirkstoffe</p> <p>b: Angabe für die Kombinationstherapie (bei eingerückten Tabelleneinträgen werden die durch den „optionalen Wirkstoff“ verursachten Zusatzkosten mit den Kosten der „Basistherapie“ [nicht eingerückte Zeilen] summiert)</p> <p>c: Unabhängig von einer Behandlung alle drei bzw. sechs Wochen</p> <p>d: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 7,5 mg/kg alle drei Wochen; als Obergrenze dient die Dosierung mit 10 mg/kg alle zwei Wochen</p> <p>e: In der Monotherapie ergeben sich von der Kombinationstherapie abweichende Kosten für Capecitabin</p> <p>f: Unter Berücksichtigung der Kosten von Capecitabin in der Kombinationstherapie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>			

Die in Tabelle 3-23 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Aus der Summe der Kosten für die einzelnen Arzneimittel pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt. Im Falle von oral verabreichten Arzneimitteln wurde der Preis pro Filmtablette bzw. Hartkapsel berücksichtigt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 <sup>a</sup> oder 8,7 <sup>b</sup>
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4 <sup>a</sup> oder 8,7 <sup>b</sup>
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1	1 <sup>c</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure und/oder Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
5-Fluorouracil (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Bevacizumab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1 <sup>d</sup> oder 17,4 <sup>a</sup>
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	2
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	24,1 <sup>d</sup> oder 15,4 <sup>a</sup>
Capecitabin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Keine	-	-
Cetuximab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	52,1
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Folinsäure (in Kombination mit 5-Fluorouracil ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
Folinsäure (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Afibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1,	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4
Irinotecan (in Kombination mit Cetuximab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Afibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Oxaliplatin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Panitumumab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	1
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	25,1
Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Keine	-	-

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
<p>Hinweis: Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergeben sich für 5-FU und Folinsäure eine Anzahl an Leistungen pro Zyklus und Jahr, die von den in diesem Dossier dargestellten Kosten abweichen</p> <p>a: Bei einer Gabe alle drei Wochen  b: Bei einer Gabe alle sechs Wochen  c: Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet  d: Bei einer Gabe alle zwei Wochen</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-24 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von 5-FU, Aflibercept, Irinotecan und Oxaliplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (2, 3, 10, 11).

Entsprechend der Fachinformation von Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Ramucirumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 5, 7, 12, 13).

Entsprechend der Fachinformation von Folinsäure sollten wegen des Kalziumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute intravenös injiziert werden. Zur intravenösen Infusion kann die Injektionslösung vor Gebrauch verdünnt werden (9).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1). Irinotecan wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht (10). Die Behandlung mit 5-FU, Cetuximab, Folinsäure, Oxaliplatin und Ramucirumab erfolgt als intravenöse Infusion

über mindestens 60 Minuten (2, 7, 9, 11, 13). Gemäß der Fachinformation von Bevacizumab sollte die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten als intravenöse Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen (5). Dementsprechend wird für die ersten beiden Behandlungszyklen eine Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten zugrunde gelegt, für die nachfolgenden Behandlungszyklen eine Infusionsdauer von mindestens zehn Minuten. Gemäß der Fachinformation von Panitumumab beträgt die empfohlene Infusionsdauer ungefähr 60 Minuten. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden (12). Dementsprechend wird für den ersten Behandlungszyklus eine Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten zugrunde gelegt, für die nachfolgenden Behandlungszyklen eine Infusionsdauer von mindestens zehn Minuten.

Gemäß der Fachinformation von Cetuximab müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens eine Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen (7). In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten, analog zu früheren Beschlüssen des G-BA zu Pembrolizumab, nicht beziffert werden (21, 22).

Für die oral verabreichten Wirkstoffe Capecitabin, Encorafenib und Trifluridin/Tipiracil fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

### **Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Pembrolizumab (KEYTRUDA®)***

##### *Testung auf MSI-H bzw. dMMR*

Der Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b>Pembrolizumab</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist (EBM-Ziffer 19464); zweimal im Krankheitsfall	97,68 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>	
<b>5-Fluorouracil</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
<b>Aflibercept</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
<b>Bevacizumab</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) oder Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	18,59 € oder 7,55 €
<b>Cetuximab</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
<b>Folinsäure</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
<b>Irinotecan</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
<b>Oxaliplatin</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
<b>Panitumumab</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
<b>Ramucirumab</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (23).

#### ***Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung/ Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung***

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (24). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (24). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (24). Für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 39,00 € abrechnungsfähig (24).

#### ***Infusionszeiten***

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (23).

#### ***Testung auf MSI-H bzw. dMMR***

Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet. Für den Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 97,68 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten in einer Höhe von 195,36 € an (23).

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>1.562,13 €</b>
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	65,69 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>878,75 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure und/oder Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Kolonrektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	970,40 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>5.198,60 €</b>
5-Fluorouracil (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	970,40 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>5.198,60 €</b>
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	485,20 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>2.599,30 €</b>
Bevacizumab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 € - 1.853,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	37,18 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	116,27 € - 181,96 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>1.388,85 € - 2.072,24 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Capecitabin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Keine	-
Cetuximab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.699,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	968,54 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>4.667,64 €</b>
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	Keine	-
Folinsäure (in Kombination mit 5-Fluorouracil ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung (Hilfstaxe)	2.035,80 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	970,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>3.006,20 €</b>
Folinsäure (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab oder Ramucirumab, oder als Teil des FOLFOX-Regimes ± Bevacizumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung (Hilfstaxe)	1.017,90 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	485,20 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>1.503,10 €</b>
Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>1.540,77 €</b>
Irinotecan (in Kombination mit Cetuximab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>1.540,77 €</b>
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI-Regimes ± Aflibercept oder oder Bevacizumab oder Cetuximab oder	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	197,06 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Panitumumab oder Ramucirumab)	einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>2.311,16 €</b>
Oxaliplatin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	485,20 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>2.599,30 €</b>
Panitumumab (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	189,51 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>2.061,20 €</b>
Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	485,20 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>2.338,30 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Keine	-
<p>Hinweis: Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergeben sich für 5-FU und Folinsäure zusätzliche GKV-Kosten pro Jahr, die von den in diesem Dossier dargestellten Kosten abweichen</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-24 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-25 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie	99.714,53 €	326,73 €	1.235,40 €	101.276,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	99.714,53 €	261,05 €	617,70 €	100.593,27 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	25.883,37 €	1.652,65 €	7.360,20 €	34.896,22 €
	+ Aflibercept	65.978,19 €	2.137,85 €	9.474,30 €	77.590,34 €
	+ Bevacizumab	64.404,01 € - 102.414,31 €	1.806,10 € - 1.871,79 €	8.595,60 € - 9.213,30 €	74.805,71 € - 113.499,40 €
	+ Cetuximab	100.501,49 €	2.621,19 €	11.059,30 €	114.181,98 €
	+ Panitumumab	105.668,46 €	1.860,75 €	9.213,30 €	116.742,51 €
	+ Ramucirumab	100.312,22 €	2.137,85 €	9.213,30 €	111.663,37 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	18.821,23 €	2.426,00 €	8.378,10 €	29.625,33 €
	+ Bevacizumab	57.341,87 € - 95.352,17 €	2.579,45 € - 2.645,13 €	9.613,50 € - 10.231,20 €	69.534,82 € - 108.228,50 €
CAPOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	12.565,85 €	485,20 €	2.114,10 €	15.165,14 €
	+ Bevacizumab	51.086,49 € - 89.096,79 €	638,65 € - 704,33 €	3.349,50 € - 3.967,20 €	55.074,64 € - 93.768,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	1.508,58 €	970,40 €	4.228,20 €	6.707,18 €
	+ Folinsäure	9.701,47 €	1.940,80 €	6.264,00 €	17.906,27 €
	+ Bevacizumab	48.222,12 € - 86.232,42 €	2.094,25 € - 2.159,93 €	7.499,40 € - 8.117,10 €	57.815,76 € - 96.509,45 €
	+ Bevacizumab	40.029,22 € - 78.039,52 €	1.123,85 € - 1.189,53 €	5.463,60 € - 6.081,30 €	46.616,67 € - 85.310,36 €
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	2.103,32 €	-	-	2.103,32 €
	+ Bevacizumab	41.191,72 € - 79.202,02 €	153,45 € - 219,14 €	1.235,40 € - 1.853,10 €	42.580,57 € - 81.274,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie	20.020,79 €	131,37 €	1.409,40 €	21.561,56 €
Panitumumab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	79.785,09 €	208,10 €	1.853,10 €	81.846,29 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>
Cetuximab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	74.618,12 €	968,54 €	3.699,10 €	79.285,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	43.989,96 €	-	-	43.989,96 €
Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	94.638,91 €	1.099,91 €	5.108,50 €	100.847,31 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Encorafenib + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	128.789,16 €	968,54 €	3.699,10 €	133.456,80 €
<p>Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. Für 5-FU und Folinsäure sind in den jeweiligen Fachinformationen mehrere Therapiemodalitäten aufgelistet. Die Fachinformationen weisen allerdings darauf hin, dass keines der verschiedenen Schemata als optimal nachgewiesen wurde (2, 9). Die Wahl spezifischer Therapieschemata wurde zuvor begründet (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei Berücksichtigung anderer Therapieprotokolle ergeben sich für 5-FU und Folinsäure, und somit auch für die jeweiligen Kombinationstherapien, Jahrestherapiekosten für die GKV, die von den in diesem Dossier dargestellten Kosten abweichen</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma</p> <p>Quelle: (25)</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Versorgungskontext**

Das unter Kodierung A untersuchte Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Kolorektalkarzinom** mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 580-1.468 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können. Hierzu ist zu erwähnen, dass die ermittelte Patientenzahl das theoretisch maximale Marktpotential darstellt und diese im Versorgungsalltag aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht weiterhin reduziert wird.

#### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen.

#### **Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 164 brachen 8,1 % der Patienten die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.2 Modul 4 A).

#### **Patientenpräferenzen**

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab nicht verändern werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.2 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1-3, 5-14).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2022) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 2. Quartal 2022) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (23, 24).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (18). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (19).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung. Stand: November 2021.
3. sanofi-aventis groupe. Fachinformation ZALTRAP® (Aflibercept) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020.
4. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-18.
5. Samsung Bioepis NL B.V. Fachinformation Aybintio® (Bevacizumab). Stand: Juni 2021.
6. Krka d.d. Fachinformation Ecansya® (Capecitabin) 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
7. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Mai 2019.

8. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi<sup>®</sup> (Encorafenib). Stand: Januar 2022.
9. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Ribofolin<sup>®</sup> (Folinsäure). Stand: Mai 2017.
10. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
11. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Oxaliplatin STADA<sup>®</sup> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
12. Amgen Europe B.V. Fachinformation Vectibix<sup>®</sup> (Panitumumab) 20 mg/ml Konzentrat. Stand: Oktober 2021.
13. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza<sup>®</sup> (Ramucirumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.
14. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf<sup>®</sup> (Trifluridin/Tipiracil). Stand: Dezember 2020.
15. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1426-34.
16. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(18\_suppl):LBA3-LBA.
17. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(21):2240-7.
18. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 02.05.2022]
19. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19\\_AM-RLXII\\_Eribulin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RLXII_Eribulin_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Monotherapie). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-6560/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-501\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6560/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-501_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-508\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  24. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  25. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiet

##### ***Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)<sup>1</sup>***

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA<sup>®</sup> ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.<sup>2</sup>
- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

---

<sup>1</sup> Dies ist die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), auf das sich dieses Dossier bezieht und dessen Wortlaut im Rahmen einer formalen Aktualisierung angepasst wurde. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete:

„KEYTRUDA<sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“

Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA<sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war ein Kommentar des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen

<sup>2</sup> Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653. Demzufolge ist diese Population nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

## Nicht-kolorektale Karzinome

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (1).

### **Anforderungen an die Diagnostik**

#### ***Diagnostik des MSI-H/dMMR-Tumorstatus***

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden.

#### ***Diagnostik bei atypischem Ansprechen***

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

#### ***Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an die Behandlungsdauer**

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA<sup>®</sup> bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

***Zulassungsstudie KEYNOTE-164***

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

***Zulassungsstudie KEYNOTE-158***

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen*****Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

***Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen***

Die Anwendung von KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist für Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht erforderlich.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA<sup>®</sup> bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen.

### *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten*

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN);  $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

### **Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

#### **Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

#### **Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID**

#### ***Risikomanagementplan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten** sollte Folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass
- Schwerpunkthalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:
- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient den Patientenpass immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

#### ***Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-28: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> <li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li> </ul>	4Q 2024
<p>3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	4Q 2023
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.</p>	1Q 2025
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte abschließende Analyse des DMFS und die Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht</p>	2Q 2023 4Q 2028

Beschreibung	Fällig am
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend in Tabelle 3-29 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-29: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)</li> </ul>
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom Quelle: (3)		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

#### Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten

ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

### **Zulassungsstudie KEYNOTE-158**

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

### **Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie**

Dosisreduktionen von KEYTRUDA<sup>®</sup> werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-30 beschrieben.

Tabelle 3-30: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup>

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis  Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose  Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*  Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad $\geq$ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn;  Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten $\geq$ 50 %igen und $\geq$ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis	dauerhaftes Absetzen
	Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis	
	Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf <math>\leq 10</math> mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert</p>		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-30 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA<sup>®</sup> behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA<sup>®</sup> informiert werden.

### Art der Anwendung

KEYTRUDA<sup>®</sup> ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA<sup>®</sup> darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA<sup>®</sup> wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis

unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad  $\geq 3$  Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe

von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

#### *Abstoßung von soliden Organtransplantaten*

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

#### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab

unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Ermüdung/Fatigue berichtet.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### ***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige

Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA<sup>®</sup> ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### ***Dauer der Haltbarkeit***

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

#### ***Nach Zubereitung der Infusion***

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA<sup>®</sup> für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA<sup>®</sup>. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA<sup>®</sup> wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA<sup>®</sup> hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA<sup>®</sup> ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7) (1).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (2).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risikomanagementplan (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA<sup>®</sup>. Stand: Mai 2022.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Risikomanagementplan (RMP) Pembrolizumab, Stand: v37.0 2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR	<u>MSI-/MMR-Test</u> Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI-H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5) Seite 2, Abschnitt 4.2	Ja

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand Juni 2022 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.